

**Serumgonadotropinbestimmungen nach Stimulation mit
LH-RH (luteinizing hormone releasing hormone)
bei Kindern und Jugendlichen
mit hypophysärem Minderwuchs
im Vergleich zu gesunden Kindern**

Elisabeth Maria Hien
—

1977
—

Aus der Kinderklinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. med. K. Betke

Serumgonadotropinbestimmungen nach Stimulation mit

LH-RH (luteinizing hormone releasing hormone)

bei Kindern und Jugendlichen mit hypophysärem Minderwuchs
im Vergleich zu gesunden Kindern

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von

Elisabeth Maria Hien

aus

München

1977

Mit Genehmigung des Fachbereiches Medizin der Universität München

Berichterstatter : Prof. Dr. O. Butenandt

Mitberichterstatter : Prof. Dr. K. Betke

Dekan : Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 5.7.1977



Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet !

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	1
2. PATIENTENGUT	4
3. METHODIK	7
4. ERGEBNISSE	
4.1. Gruppe I	11
4.2. Gruppe II	18
4.3. Gruppe III	33
4.4. Gruppe IV	36
4.5. Gruppe V	44
4.6. Statistische Verteilung	51
5. DISKUSSION	53
6. ZUSAMMENFASSUNG	64
7. LITERATURVERZEICHNIS	67

1. Einleitung

Vom Vorderlappen der Hypophyse werden neben dem thyreostimulating hormone (TSH) und dem adrenocorticotropem Hormon (ACTH) das Wachstumshormon (WH), auch somatotropes Hormon genannt, die beiden gonadotropen Hormone FSH (follicle stimulating hormone) und LH (luteinizing hormone) gebildet und sezerniert.

Steht dem Organismus kein oder zu wenig WH zur Verfügung, so kommt es zu einem proportionierten Kleinwuchs; dieser wird als hypophysärer Minderwuchs bezeichnet, da als Ursache des WH-Mangels eine Insuffizienz des HVL vorliegt.

Die beiden art- aber nicht geschlechtsspezifischen Gonadotropine LH und FSH sind übergeordnete Hormone, die in Form eines negativen Rückkopplungsmechanismus die Entwicklung und Funktion der Keimdrüsen, sowie die Bildung der Sexualhormone bewirken. Zusätzlich unterliegt ihre Produktion und Sekretion im HVL der Kontrolle durch ein übergeordnetes Zentrum im Zwischenhirn.

Schon 1932 wurde die zentrale Bedeutung des Hypothalamus für die Steuerung der Hypophyse erstmals experimentell wahrscheinlich gemacht. (12). Aber erst ab Mitte der

fünfziger Jahre gelang es, den Übertragungsmechanismus der diencephalen Einflüsse auf die Adenohypophyse als neurohumorale Regulation über das Pfortadersystem nachzuweisen (9,8).

Für diese im Zwischenhirn gebildeten Neurosekrete führten Schally und Mitarbeiter 1968 den Begriff der Releasing-Hormone ein (34).

Nachdem 1969 das TRH, das thyreotropin-releasing-hormone als erstes dieser Neurohormone in seiner Struktur aufgeklärt werden konnte, glückte 1971 der Forschungsgruppe von Schally die Isolierung des LH-RH, des luteinizing hormone releasing hormone aus dem Diencephalon von Schweinen (32), sowie im gleichen Jahr die Strukturaufklärung (2) und Synthese dieser Substanz. Es zeigte sich, daß dieses releasing hormone, ein Dekapeptid mit folgender Aminosäuresequenz: (Pyro) Glu-His-Tryp-Ser-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂, für die Produktion und Sekretion beider Gonadotropine verantwortlich ist (33). Dies gilt für den Menschen ebenso wie für eine ganze Reihe von Säugetieren.

Folgende Synonyma sind in der Literatur für dieses releasing hormone zu finden:

GnRH (Gonadotropin releasing hormone)

LRF (Luteinizing releasing factor)

LH/TSH-RH (Luteinizing hormone follicle-stimulating hormone releasing hormone)

LH-RH (luteinizing hormone - releasing hormone)

Es wird in dieser Arbeit die Abkürzung LH-RH verwendet.

In den letzten Jahren hat nun, dank eines synthetischen LH-RH Präparates der Pharmaindustrie, und der Möglichkeit, mittels radioimmunologischer Methoden bestimmte Serumproteine selbst im Nano- und Picogrammbereich zu messen, auch der Stimulationstest mit LH-RH Eingang in die medizinische Diagnostik gefunden.

In der vorliegenden Arbeit soll nun untersucht werden:

1. Wie verhalten sich bei gesunden, klinisch
 - a) infantilen und
 - b) pubertären Kinderndie Serum-LH- und FSH-Spiegel basal und nach Stimulation mit LH-RH.
2. Wie verhalten sich die Serumspiegel von LH und FSH basal und nach Stimulation bei klinisch
 - a) infantilen und
 - b) pubertären Kindernmit nachgewiesenem WH-Mangel.
3. Ist es möglich, mit Hilfe des LH-RH-Testes bereits im Kindesalter festzustellen, ob eine Insuffizienz der Gonadotropinsekretion mit ausbleibender Pubertät neben dem WH-Mangel vorliegt, oder ob diese Kinder später spontan in die Pubertät eintreten werden?

2. Patientengut

Der LH-RH-Stimulationstest wurde bei insgesamt fünfzig Patienten im Alter von 5 bis 22 Jahren durchgeführt. Die Einteilung der Patienten erfolgte in fünf Gruppen, wie aus Tab. 1 ersichtlich.

<u>Gr. I:</u>	9 Patienten (3 ♀; 6 ♂)	ohne WH-Mangel	5 - 14,5 J.	infantil
<u>Gr. II:</u>	16 Patienten (9 ♀; 7 ♂)	ohne WH-Mangel	5 - 14,5 J.	pubertär
<u>Gr. III:</u>	3 Patienten (1 ♀; 2 ♂)	Kranio- pharyngeom	9 - 17 J.	infantil
<u>Gr. IV:</u>	7 Patienten (3 ♀; 4 ♂)	mit WH-Mangel	16 - 22 J.	pubertär
<u>Gr. V:</u>	15 Patienten (3 ♀; 12 ♂)	mit WH-Mangel	5 - 16,5 J.	infantil

Tabelle 1

2.1. WH-Spiegel

Die Patienten der Gruppen I und II waren größtenteils zur Abklärung eines familiären Minder- oder Großwuchses, konstitutioneller Entwicklungsverzögerung (=KE), sowie Adipositas, Pubertas praecox oder Leistenhoden in die

endocrinologische Ambulanz gekommen. Sie hatten nachgewiesenermaßen keinen WH-Mangel oder sonstige Hypophysenstörungen.

In der Gruppe III wurden 3 Patienten mit Kraniopharyngeom, bzw. Zustand nach OP eines Kraniopharyngeoms zusammengefaßt, die einen totalen WH-Mangel im Rahmen eines Hypopituitarismus aufwiesen.

Bei den Patienten der Gruppen IV und V war ein partieller bis totaler WH-Mangel mittels Messung des WH-Basalspiegels sowie nach Insulinbelastung gesichert worden. Fast alle diese Patienten standen unter WH-Substitutionstherapie.

2.2. Endocrinologischer Status

Die Einteilung in infantile, bzw. pubertäre Patienten erfolgte nach rein klinischen Aspekten, entsprechend den Kriterien nach Tanner (40). Die Gruppierung unter infantil wurde nur vorgenommen, wenn Pubes (Pb), Crines (Cr) und Mammaentwicklung (M) dem Stadium I entsprachen, bzw. die Hodengröße (T) 2,0 ml nicht überschritt.

2.3. Knochenalter, Sollgröße

Von allen Patienten wurde durch röntgenologische Untersuchung der ossa carpalia das Knochenalter zum Zeit-

punkt des Testes bestimmt (41).

Ausserdem wurde für alle Patienten die altersentsprechende Abweichung von der Sollgröße und gegebenenfalls auch die Abweichung vom 2-Sigma-Bereich nach einem erst vor kurzem erstellten, neuen Somatogramm (22, 23) bestimmt.

Die genauen Daten der einzelnen Patienten finden sich in den entsprechenden Gruppentabellen im Abschnitt 4.

3. Methodik

Bei den meisten Kindern wurde der LH-RH-Stimulations-test ambulant durchgeführt. Da ein Großteil der Patienten von auswärts kam, waren die Kinder am Untersuchungstag unterschiedlichen Belastungen ausgesetzt. Der Test begann meist am frühen Nachmittag (zwischen 14⁰⁰ und 15⁰⁰); die Kinder waren nicht nüchtern.

3.1. Serumgewinnung

Verwendet wurden bei allen Versuchen das LH-RH-Präparat der Firma Hoechst (Trockenampullen à 25 µg zur Auflösung mit 1 ml aqua pro injectione), in einer Dosierung von 25 µg/m² Körperoberfläche. Die Blutentnahmen erfolgten über eine Butterfly Kanüle (Ø 1,1 mm), die zwischen den einzelnen Abnahmen mit einer langsam tropfenden NaCl-Infusion durchgängig gehalten wurde.

Blutproben wurden zu den Zeitpunkten -15', 0' (Basal-spiegel), sowie in 15-minütigen Abständen post injectionem von LH-RH über 2 Stunden entnommen. Für jede Probe wurden ca. 2-3 ml unverdünntes Blut in ein mit Liquemin benetztes Röhrchen abgetropft. Nach Zentrifugation wurde das Plasma der Proben bis zur Laborauswertung bei -20⁰C tiefgefroren.

3.2. Die Radio-immuno-assay Methode

3.2.1. Beschreibung der Methode

Die quantitative Bestimmung der LH und FSH Mengen der jeweiligen Serumproben erfolgte mit der Radio-immuno-assay (RIA) Methode. Es handelt sich dabei um ein kompetitives Proteinbindungsverfahren, das folgendermaßen durchgeführt wurde:

- a) Der im Serum vorhandenen, unbekannten Menge des Peptidhormons (LH bzw. FSH) wurde eine, mit J^{125} radioaktiv markierte, definierte Menge desselben Hormons mittels exakter Pipettierung beigelegt.
- b) Anschließend wurde ein spezifischer Antikörper (AK) gegen das betreffende Peptidhormon zugegeben. Während einer 18-stündigen Inkubationszeit bei Raumtemperatur konkurrierten nun die markierten und unmarkierten Hormonmoleküle um Bindungsstellen an diesem AK.
- c) Zur Trennung der "freien" von den "AK-gebundenen" Hormonmolekülen wurde der Lösung ein weiterer, an Zellulose fixierter AK im Überschuß beigelegt. Dieser AK ist gegen die AK-Komponente des unter b) beschriebenen Hormon-AK-Komplexes gerichtet, und ermöglichte so eine Bindung des Komplexes an die Zellulose. Das Präzipitat wurde nun zentrifugiert, der Überstand verworfen und anschließend in einem zweimaligen

"Waschvorgang" mit Tweenlösung von eventuellen Rückständen ungebundener Hormonmoleküle gereinigt.

- d) Im γ -Emissionszählgerät wurde nun die Aktivität des im Präzipitat gebundenen radioaktiven Hormons bestimmt, wobei die Zeit bis zum Erreichen einer vorgegebenen Countzahl von 10.000 gemessen wurde.
- e) Da die Menge des gebundenen, radioaktiv markierten Hormons der des unmarkierten Hormons umgekehrt proportional ist, konnten die gesuchten LH bzw. FSH Mengen über eine, für jede Bestimmung neu erstellte Standardeichkurve in ng/ml ermittelt werden.

3.2.2. Zur Reproduzierbarkeit der Methode

- a) Für alle Versuche wurden die vom Institut National des Radioéléments in Mol, Belgien, zusammengestellten Reagenzien verwendet. Das pH wurde mit einem 0,05 M Phosphatpuffer bei 7,5 konstant gehalten.
- b) Um eine größere Genauigkeit zu erzielen wurden alle Proben in einem Ansatz dreifach bestimmt und daraus das arithmetische Mittel genommen.
- c) Für LH betrug der Variationskoeffizient in der Serie 5,5%, getestet an einem Mischserum von 10 Proben, mit einem mittleren LH-Gehalt von 3,78 ng/ml; der Variationskoeffizient bei Bestimmung des LH-Gehaltes in demselben Plasma an verschiedenen Versuchstagen 7,5%.

- d) Der Variationskoeffizient für FSH in der Serie betrug 8,7% bei einem Mischserum von 10 Proben mit einem mittleren FSH-Gehalt von 1,15 ng/ml; der Variationskoeffizient bei Bestimmung des FSH-Gehaltes in demselben Plasma an verschiedenen Versuchstagen 17%.
- e) Die Mengenangaben für LH und FSH erfolgten als ng/ml bei Verwendung folgender Standardpräparation:

Hormone	Biological Activity	Radioimmunological Activity
LH 1 mg	2000 IU 2nd IRP	- 2150 IU 68/40 MRC Mill-Hill - 66 mg LER 907
FSH 1 mg	3500 IU 2nd IRP	- 2800 IU 68/39 MRC Mill-Hill - 168 mg LER 907

4. Ergebnisse

4.1. Gruppe I

Neun Kinder (3 ♀; 6 ♂) ohne WH-Mangel und klinisch ohne Anzeichen beginnender Pubertät (Tab. 2 und 3).

Das Alter lag zwischen 5 und 14,5 Jahren, bei einem Knochenalter zwischen 3 und 12 Jahren. Bei den Kindern Nr. 1,2,3 und 7 entsprach das Knochenalter dem Lebensalter, bei den übrigen fünf Kindern lag aufgrund einer konstitutionellen Entwicklungsverzögerung (KE) eine Retardierung des Knochenalters zwischen 1 und 4 Jahren vor. Die Jungen Nr. 7,8 und 9 hatten einen einseitigen Leistenhoden.

4.1.1. LH - Spiegel

- a) Der durchschnittliche Basalwert betrug $1,2 \pm 0,2$ ng/ml für die Mädchen und $1,0 \pm 0,5$ ng/ml für die Jungen.
- b) Nach Stimulation mit LH-RH erreichten die Mädchen einen mittleren Maximalwert von $1,7 \pm 0,2$ ng/ml, die Jungen einen von $1,7 \pm 0,4$ ng/ml (Tab. 3, Maxima sind unterstrichen). Somit ergab sich weder in den LH-Basalwerten noch in den Maximalwerten ein geschlechtsspezifischer Unterschied.

Name - Nr.	Diagnose (Therapie)	Alter	Knochen- alter	Größe (cm)	Sollgröße (cm)	Abweichung v. Sollgr. (cm)	Abweichung v. 2 ♂
K.U.♀ - 1	Vaginitis (♂)	8 10/12	8,5	127	134 ± 12	- 7	
H.A.♀ - 2	Nephrot. Syndrom (Decortin)	9 1/12	9	145	135 ± 13	+ 10	
G.I.♀ - 3	fam. Großwuchs (♂)	9 6/12	9	152	137 ± 13	+ 15	+ 2
G.M.♂ - 4	fam. Minderwuchs (♂)	13 4/12	9	135,5	158 ± 16	- 22,5	- 6,5
K.H.♂ - 5	fam. Minderwuchs (♂)	14	10	134	163 ± 16	- 29	- 13
H.K.♂ - 6	fam. Minderwuchs (♂)	14 6/12	12	134	164 ± 16	- 30	- 14
G.G.♂ - 7	Leistenhoden re (♂)	11	11,5	143	145 ± 13	- 2	
S.R.♂ - 8	fam. Minderwuchs Leistenhoden li (♂)	5	3	96	112 ± 11	- 6	
S.G.♂ - 9	fam. Minderwuchs Leistenhoden li (♂)	10 2/12	9	119,5	140 ± 12	- 20,5	- 8,5

Tabelle 2 : Daten der Kinder Gruppe I

Name - Nr.	endocrin. Status Pb/Cz/M o.T.(ml.)*	L H ng/ml					P S H ng/ml				
		-15'	0'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	120'
K.U.♀ - 1	I / I / I	0,8	1,0	<u>1,7</u>	1,4	0,9	0,9	0,7	1,3		
H.A.♀ - 2	I / I / I	1,3	1,1	1,4	<u>1,5</u>	1,2	1,1	1,1	1,2	1,4	
G.I.♀ - 3	I / I / I	1,3	1,5	1,6	1,6	1,8	<u>1,9</u>	1,7	1,2	1,2	1,3
G.M.♂ - 4	I / I / 2;2	0,9	0,7	1,6	1,9	<u>2,0</u>	1,7	1,6	1,7	1,2	1,2
K.H.♂ - 5	I / I / 3;3	0,5	0,4	<u>1,5</u>	1,3	1,3	1,1	0,7	0,8	0,5	0,4
H.K.♂ - 6	I / I / 1,5;1,5	1,8	1,6	<u>1,6</u>	1,3	1,0	1,6	1,3	1,0	0,8	0,8
G.G.♂ - 7	I / I / ¹¹ 2 re 1	1,6	1,3	1,5	<u>2,0</u>	1,7	1,6	1,8	1,5	1,5	1,9
S.R.♂ - 8	I / I / re 1	0,4	0,4	<u>1,1</u>	0,6	0,8	0,6	0,5	0,4	0,3	0,3
S.G.♂ - 9	I / I / re 1,5	0,7	1,6	1,1	<u>1,9</u>	1,1	1,2	1,1	1,0	1,2	1,4

Tabelle 3: LH / F3H Werte der Gruppe I

* Pb = Pubes
Cr = Crines
M = Mamas
T = Testes

c) Wie die Abb. 1 und 2 zeigen, kam es nach Stimulation mit LH-RH bei einem insgesamt flachen Kurvenverlauf nur zu einem geringen Anstieg der LH-Werte zwischen 15' und 45' post injectionem. Bei 90' wurde der Ausgangswert wieder erreicht.

d) Für die Gesamtheit der Kinder ergaben sich folgende Mittelwerte zu den einzelnen Zeitpunkten der LH-Bestimmungen:

basal	15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	120'	
1,0	1,45	1,5	1,3	1,3	1,2	1,0	1,0	1,0	ng/ml
$\pm 0,5$	$\pm 0,2$	$\pm 0,4$	$\pm 0,4$	$\pm 0,4$	$\pm 0,5$	$\pm 0,4$	$\pm 0,4$	$\pm 0,55$	

4.1.2. FSH - Spiegel

a) Der durchschnittliche Basalwert betrug $0,7 \pm 0,4$ ng/ml für die Mädchen und $0,6 \pm 0,2$ ng/ml für die Jungen. Daraus ergab sich kein geschlechtsspezifischer Unterschied.

b) Die Mädchen erreichten nach Stimulation mit LH-RH ein durchschnittliches Maximum von $3,1 \pm 0,6$ ng/ml, die Jungen hingegen nur $2,0 \pm 0,3$ ng/ml. Die Stimulationsreserve für FSH war also für prae-pubertäre Mädchen deutlich höher als für praepubertäre Jungen (Abb.4). (Die Meßergebnisse des Jungen Nr. 7 mit einseitigem Hodenhochstand, einem Knochen-

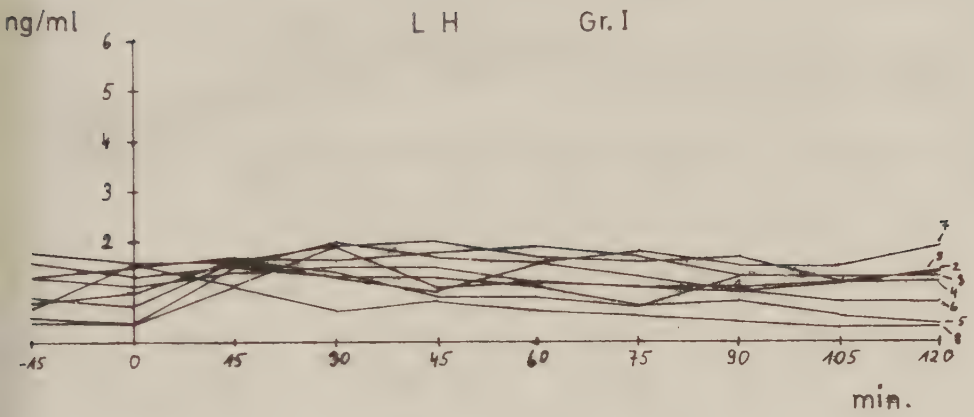


Abbildung 1

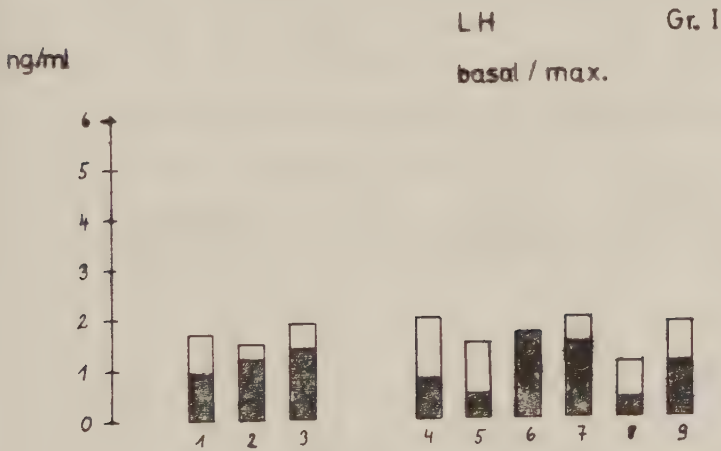


Abbildung 2

alter von 11,5 Jahren und doppelt so hohen FSH-Spiegeln nach Stimulation wurden von der Berechnung der Mittelwerte ausgenommen; Besprechung im Abschnitt Diskussion).

- c) Die nachfolgend aufgeführten Mittelwerte der FSH-Spiegel von Mädchen und Jungen zu den einzelnen Zeitpunkten der Blutentnahmen sind in Abb. 4 graphisch dargestellt.

	basal	15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	120'	
♀	0,7 ±0,4	1,7 ±0,5	2,6 ±0,8	3,0 ±0,6	2,8 ±0,7	2,6 ±0,8	2,7	2,5		ng/ml
♂	0,6 ±0,2	1,3 ±0,3	1,8 ±0,4	1,9 ±0,4	1,8 ±0,2	1,5 ±0,3	1,3 ±0,4	1,5 ±0,2	1,4 ±0,2	ng/ml

Daraus ist ersichtlich (Abb. 3 und 5), daß

- alle Kinder, ausgehend von niedrigen Basalwerten (<1 ng/ml) die Zufuhr von LH-RH mit geringen, aber deutlichen FSH-Anstiegen beantworteten, wobei die Maxima erst nach ca. 45' erreicht wurden;
- über die gesamte Zeitdauer der Messungen die FSH-Spiegel erhöht blieben; nach 2 Stunden lag der mittlere FSH-Spiegel noch über dem doppelten Basalwert.

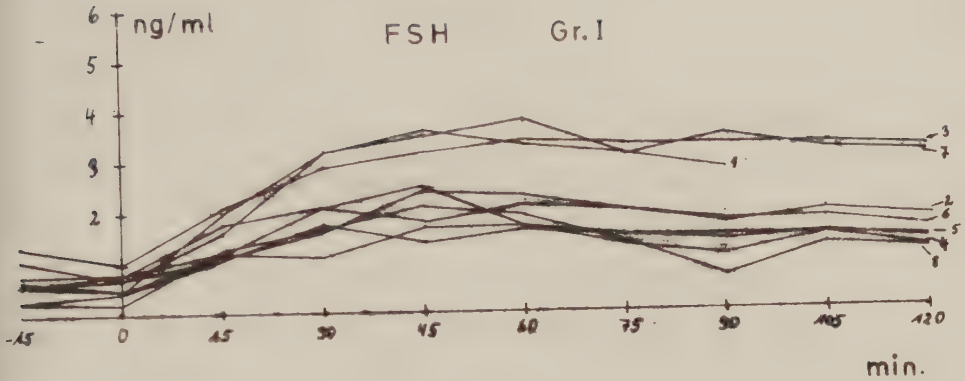


Abbildung 3

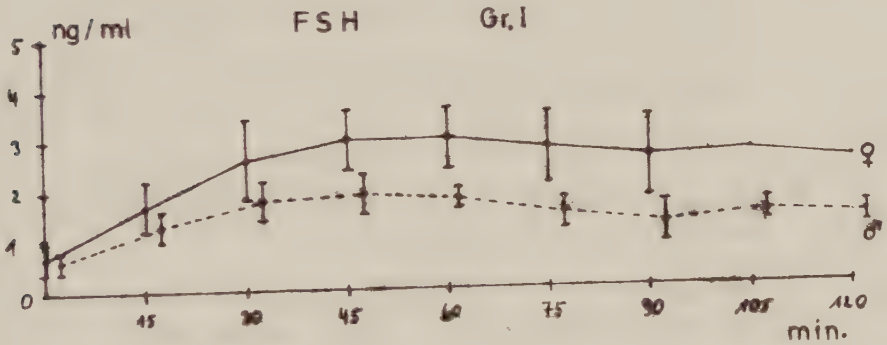


Abbildung 4 : Mittelwerte und Standardabweichungen von Mädchen — und Jungen - - -

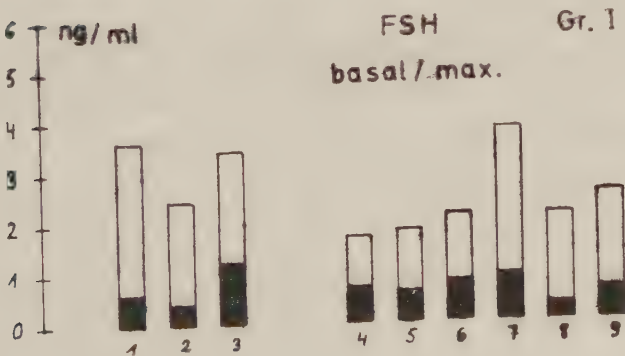


Abbildung 5

4.2. Gruppe II

Sechzehn Kinder (9♀;7♂) ohne WH-Mangel und klinisch mit Anzeichen beginnender Pubertät. (Tab. 4 und 5).

Das Lebensalter der Kinder lag zwischen 5 und 14,5 Jahren, das Knochenalter zwischen 8 und 15 Jahren, bei einem Mittelwert von $11,2 \pm 1,8$ Jahren. Bei den Kindern Nr. 4,6,8,10,13 und 16 war das Knochenalter mit dem Lebensalter identisch; bei den Kindern Nr. 5,12,14 und 15 lag aufgrund einer KE eine Retardierung des Knochenalters um 1 bis 3,5 Jahre vor; bei den Kindern Nr. 1,2,3,7 und 11 lag das Knochenalter um 1 bis 5 Jahre über dem Lebensalter, zumeist aufgrund einer Pubertas praecox.

Die beiden Mädchen Nr. 8 und 9 standen unter Therapie mit Cyproteron-Acetat (Cy.Ac.) und werden im Abschnitt Diskussion gesondert besprochen.

Der Junge Nr. 15 hatte eine Hydrocele testis links bei Zustand nach Orchidopexie und wird gleichfalls im nächsten Abschnitt diskutiert.

4.2.1. LH - Spiegel

- a) Bei den Mädchen unterschieden sich nach Abb. 6 und 8 die Kinder Nr. 1,4,5 und 7 ganz deutlich und auf den ersten Blick erkennbar von den übrigen Kindern. Wie

Name - Nr.	Diagnose (therapie)	Alter	Knochen- alter	große (cm)	Sollgröße (cm)	Abweichung v. Sollgr. (cm)	Abweichung v. v. 2 6
H.B. ♀ - 1	fam. Minderwuchs (♂)	13 8/12	15	148,5	161 ± 13	- 12,5	
W.B. ♀ - 2	Pubertas praecox (♂)	5	10	120	111 ± 12	+ 9	
J.M. ♀ - 3	Pubertas praecox (♂)	7	9,5	138,5	137 ± 13	+ 1,5	
K.C. ♀ - 4	fam. Minderwuchs (♂)	13	13,5	147	158 ± 13	- 11	
S.R. ♀ - 5	fam. Minderwuchs (♂)	14	10,5	137	162 ± 13	- 25	± 12
F.S. ♀ - 6	Pubertas praecox (♂)	8 4/12	8	131	131 ± 12		
K.N. ♀ - 7	Hydrocephalus int. Pub. praecox, (♂)	6 1/12	9,5	136	118 ± 12	+ 18	+ 6
(?B. ♀ - 8	fam. Minderwuchs (Cyproteron; 2 Mo)	13 10/12	13	154	161 ± 13	- 7	
(?G. ♀ - 9	Pubertas praecox (Cyproteron; 1 J.)	10 10/12		153,5	146 ± 13	+ 7,5	
B.S. ♂ -10	Pubertas praecox cereb. Anfälle (♂)	11 2/12	11	136	145 ± 13	- 9	
H.M. ♂ -11	Pubertas praecox (♂)	8 3/12	12	153	130 ± 11	+ 23	+ 12
H.T. ♂ -12	fam. Minderwuchs (♂)	13 3/12	11	145	157 ± 16	- 12	
L.M. ♂ -13	fam. Minderwuchs (♂)	11 4/12	11	138	146 ± 13	- 8	
S.R. ♂ -14	fam. Minderwuchs (♂)	14 6/12	11	139,5	165 ± 16	- 25,5	- 9,5
S.B. ♂ -15	fam. Minderwuchs Hydrocele testis li, mit GJ. Orchidopexie li	11 7/12	10,5	129	147 ± 13	- 18	- 5
W.S. ♂ -16	Adipositas keine endoc. Ursache	12 3/12	12	153,5	151 ± 14	+ 2	

Tabelle 4 : Daten der Kinder (Gruppe II)

Name - Nr.	endocrin.Status Pb/Cr/M o.T. (ml)	L H $\mu\text{g/ml}$							P S H ng/ml												
		-15'	0'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	120'	-15'	0'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	120'
H.B. ♀ - 1	IV/ IV/ IV Menses +	1,4	1,4	10,2	15,0	12,8	11,2	10,2	9,3	8,1	7,1	2,6	2,2	3,4	4,8	4,5	5,6	4,1	4,3	4,5	4,2
H.B. ♀ - 2	II/ I / IV Menses -	1,2	1,2	6,1	6,8	5,4	4,4	3,6	2,9	2,7	1,9	3,3	3,3	7,8	9,4	8,6	7,3	6,7	6,3	6,7	5,4
J.M. ♀ - 3	III/ I / III Menses -	1,5	1,0	4,5	5,7	5,1	3,7	3,8	3,5	2,2		3,1	2,5	4,5	5,4	5,5	5,3	5,5	5,2	5,4	
K.C. ♀ - 4	V / IV/ -V Menses +	2,6	2,5	12,7	18,8	19,5	14,3	10,8	8,7	6,5	6,0	2,4	3,0	6,0	9,0	8,2	7,4	5,2	5,4	6,8	5,7
S.R. ♀ - 5	-II/ I / I-II Menarche +	2,3	1,7	11,8	10,9	9,3	8,9	7,2	6,6	5,9	5,1	1,3	1,1	3,8	4,8	4,7	5,6	4,2	3,8	3,7	4,0
P.S. ♀ - 6	III/ I / I Menses -	0,5	0,8	1,2	1,8	2,1	2,2	1,9	1,8	1,8	1,2	0,6	1,3	2,6	3,3	3,9	3,8	4,2	3,1	3,5	3,1
K.N. ♀ - 7	-III/ I / III Menses +	3,1	2,5	12,2	16,3	15,2	10,9	10,6	11,0	9,3	8,1	1,6	1,9	4,8	4,8	5,2	4,5	4,6	4,0	3,5	3,5
(G.B. ♀ - 8	IV/ II/ IV Cypr.-Menses-	1,8	1,4	4,5	4,0	3,2	2,8	2,4	2,4	2,1	2,0	3,0	2,9	3,0	3,6	3,3	3,9	3,8	3,6	4,0	4,2)
(G.Z. ♀ - 9	III/ I / V Cypr.-Menses+	1,4	2,2	4,1	6,3	4,2	3,5	3,2	2,6	3,0	3,4	3,2	2,4	2,6	3,3	2,7	3,0	2,5	2,3	2,4	2,2)
B.S. ♂ - 10	III/ I / 6;6	1,1	0,8	5,4	6,9	6,8	5,5	5,1	4,2	2,6		1,4	1,1	1,6	1,7	2,5	2,1	2,1	2,1	2,1	
H.M. ♂ - 11	III/ I / 8;8	1,3	1,2	3,6	4,3	3,3	3,3	3,0	2,9			2,1	1,8	2,0	2,1	2,4	2,4	2,3	2,4		
H.T. ♂ - 12	-II/ I / 4;4	1,0	0,9	5,2	5,5	5,2	4,1	3,3	2,7			1,0	0,9	1,3	1,2	1,5	1,4	1,2	1,3		
L.M. ♂ - 13	III/III/ 5;5	1,0	0,6	3,7	4,2	4,1	3,1	2,7	1,8			0,8	0,6	1,2	1,5	1,3	1,3	1,3	1,4		
S.R. ♂ - 14	-II/ I / 3;3	1,0	0,9	3,1	3,9	3,7	3,0	1,7	2,0	2,2	1,5	1,2	1,1	1,4	1,9	1,9	1,9	1,8	1,7	1,9	1,7
S.R. ♂ - 15	II/ I / 3;3	1,7	2,0	4,4	4,1	5,4	3,4	2,4	2,0	1,2		2,4	2,6	2,4	5,5	5,2	5,1	4,5	4,0	3,1	
H.S. ♂ - 16	II/ II/ 8;8	1,1	0,7	4,5	4,2	4,3	3,2	2,7	1,8	1,6		1,0	0,8	1,0	1,2	1,4	1,2	1,3	0,9	1,1	

Tabelle 5 : LH / FSH Werte der Gruppe II

aus Tab. 5 ersichtlich, handelt es sich dabei um vier Mädchen, die, wenn auch unregelmäßig oder erst einmalig, Regelblutungen hatten. Sie wurden deshalb als Gruppe a_1 zusammengefaßt. Der durchschnittliche LH-Basalwert dieser Gruppe betrug $2,2 \pm 0,6$ ng/ml, das Stimulationsmaximum im Mittel $15,7 \pm 3,2$ ng/ml. Die für diese Gruppe errechneten Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Meßzeitpunkte sind in Abb. 9 graphisch dargestellt.

basal	15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	120'	
2,2	11,7	15,3	14,2	11,3	9,7	8,9	7,5	6,6	ng/ml
$\pm 0,6$	$\pm 1,1$	$\pm 3,3$	$\pm 4,3$	$\pm 2,2$	$\pm 1,7$	$\pm 1,8$	$\pm 1,5$	$\pm 1,3$	

- b) Als Gruppe a_2 wurden die übrigen, noch nicht menstruierenden (bzw. mit Cy.Ac. behandelten) pubertären Mädchen zusammengefaßt. Diese Mädchen wiesen einen durchschnittlichen LH-Basalspiegel von $1,3 \pm 0,5$ ng/ml auf, und erreichten nach Gabe von LH-RH ein mittleres Maximum von $5,1 \pm 1,5$ ng/ml. Es ergaben sich folgende Mittelwerte für die Stimulationskurve: (Abb. 9)

basal	15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	120'	
1,3	4,1	4,9	4,0	3,3	3,0	2,6	2,4	2,1	ng/ml
$\pm 0,5$	$\pm 1,8$	$\pm 2,0$	$\pm 1,4$	$\pm 0,8$	$\pm 0,8$	$\pm 0,6$	$\pm 0,5$	$\pm 0,9$	

- c) Die als b bezeichnete Gruppe der Jungen (Abb. 7) wies einen durchschnittlichen LH-Basalspiegel von $1,1 \pm 0,4$ ng/ml auf, sowie ein Stimulationsmaximum von $5,1 \pm 1,5$ ng/ml. Mit nachstehend aufgeführten Durchschnittswerten der Stimulationskurve

basal	15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	120'	
1,1	4,2	4,7	4,7	3,7	3,0	2,5			ng/ml
$\pm 0,4$	$\pm 0,9$	$\pm 1,1$	$\pm 1,2$	$\pm 0,9$	$\pm 1,0$	$\pm 0,9$			

wiesen die pubertären Jungen und die Mädchen der Gruppe a₂ nicht nur identische Basal- und Maximalwerte auf, sondern auch entsprechende Verlaufskurven nach Gabe von LH-RH. Dies veranschaulicht Abb. 9. (Soweit feststellbar hatte noch keiner der Jungen einen Samenerguß.)

- d) Zusammenfassend kann man feststellen:

- Die LH-Basalspiegel von Mädchen und Jungen am Beginn der Pubertät lagen relativ niedrig und unterschieden sich nicht von denen praepubertärer Kinder.
- Alle Kinder mit klinischen Pubertätszeichen zeigten nach Gabe von LH-RH hoch signifikante Anstiege, im Durchschnitt auf das 4 bis 5-fache des Basalwertes. Die Maxima wurden nach 15' bis 45', meist

L H Gr. II ♀

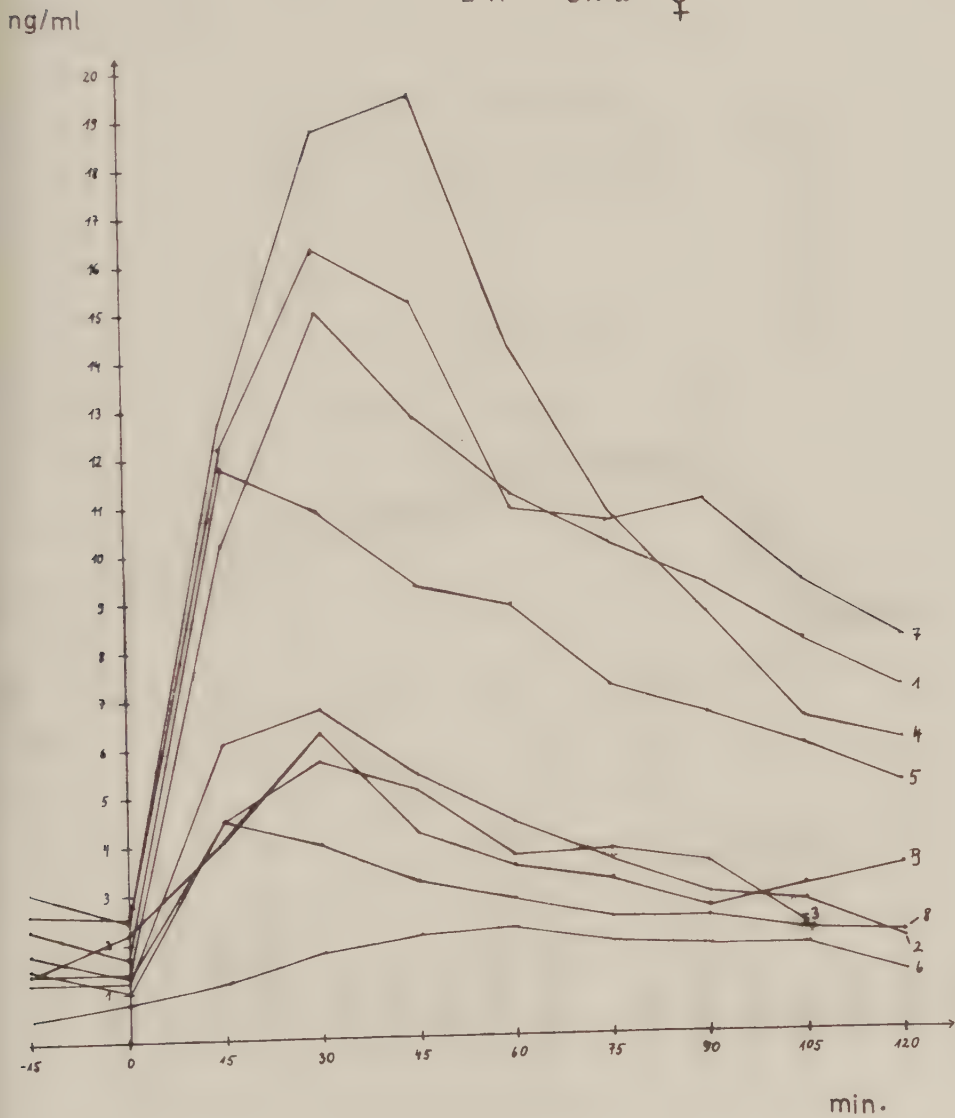


Abbildung 6

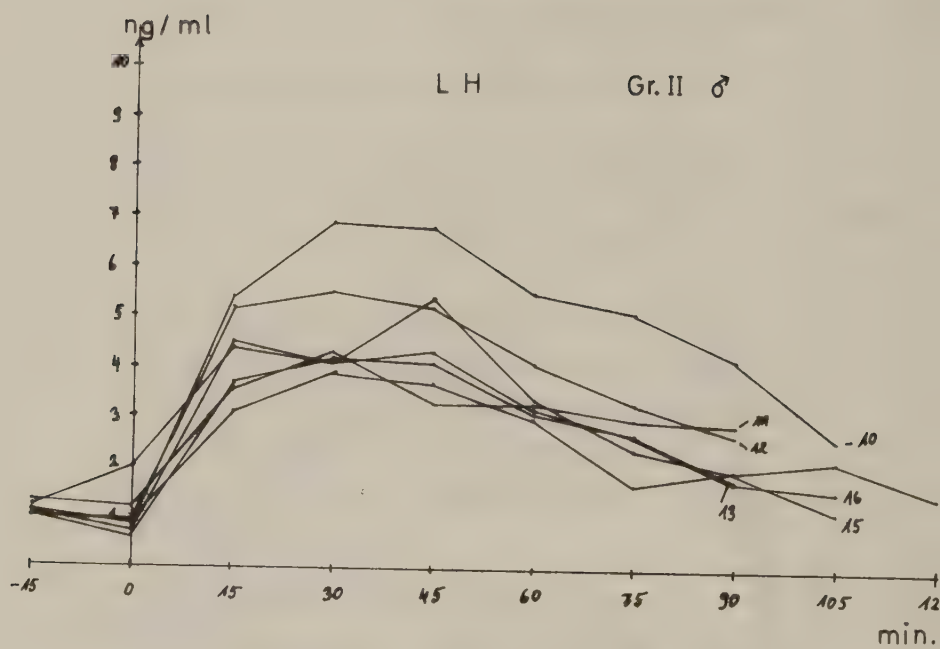


Abbildung 7

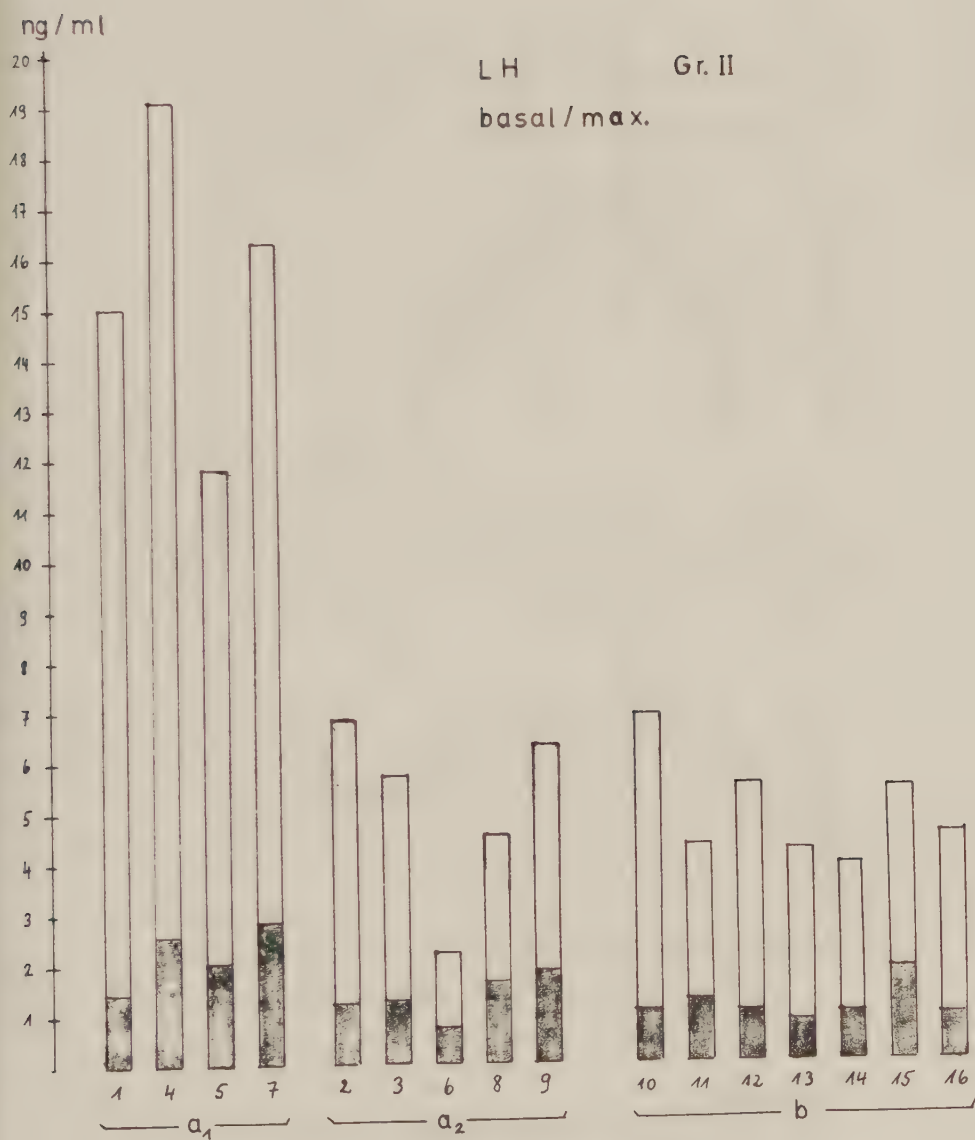


Abbildung 8

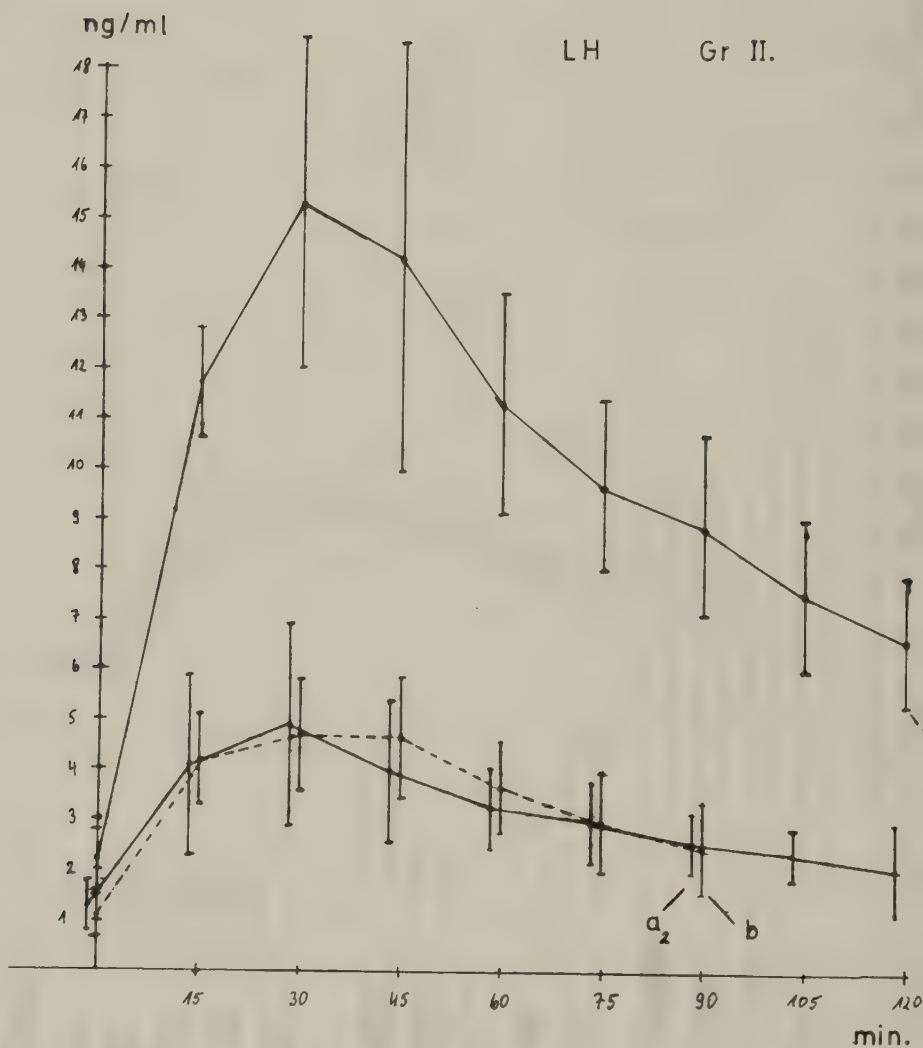


Abbildung 9

Mittelwerte und Standardabweichungen der LH-Spiegel von Gruppe II.

Mädchen: ausgezogene Kurven, a₁ = Nr. 1, 4, 5, 7

a₂ = Nr. 2, 3, 4, 6, 8, 9

Jungen: gestrichelte Kurve

nach 30' erreicht; nach 120' waren die LH-Serumspiegel noch nicht auf den Ausgangswert abgefallen.

- Für pubertäre, aber noch nicht geschlechtsreife Mädchen und Jungen waren keine Unterschiede im Bereich der Serum-LH-Spiegel vorhanden.
- Die Mädchen mit Regelblutungen zeigten einen sprunghaften, wesentlich höheren Anstieg der LH-Stimulationskurven.

4.2.2. FSH - Spiegel

Wie Abb. 10, 11, 12 und 13 veranschaulichen, bestand zwischen Mädchen und Jungen ein signifikanter Unterschied in den FSH-Werten, sowohl basal als auch besonders nach Stimulation.

a) FSH-Spiegel der Mädchen:

Mit Ausnahme der beiden Mädchen Nr. 8 und 9, die unter Cy.Ac.-Behandlung standen und im Abschnitt 5 besprochen werden, erreichten die Mädchen bei einem Basalwert von $2,3 \pm 0,8$ ng/ml ein mittleres Stimulationsmaximum von $6,4 \pm 2,0$ ng/ml nach durchschnittlich 30' bis 45'. Der Abfall der Serum-FSH-Spiegel erfolgte nur zögernd, nach 2 Stunden lagen die Spiegel nur knapp unter dem doppelten Basalwert.

Trotz der weiten Streuung der individuellen Werte, die schon basal zwischen 1,1 und 3,3 ng/ml schwankten, wiesen die einzelnen Kurven korrespondierende Verläufe auf, und ergaben folgende Mittelwerte: (Abb. 12)

basal	15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	120'	
2,3	4,3	5,4	5,2	5,2	4,5	4,2	4,5	4,0	ng/ml
$\pm 0,8$	$\pm 1,7$	$\pm 2,3$	$\pm 2,0$	$\pm 1,5$	$\pm 1,2$	$\pm 1,2$	$\pm 1,5$	$\pm 1,1$	

b) FSH-Spiegel der Jungen:

Die Basalwerte lagen im Mittel mit $1,2 \pm 0,4$ ng/ml deutlich niedriger als die der Mädchen, und zeigten bei einem durchschnittlichen Höchstwert von $1,8 \pm 0,5$ ng/ml bei ca. 45' keinen wesentlichen Anstieg. Für die Gesamtheit der Jungen ergaben sich zu den einzelnen Zeitpunkten der Messung folgende Mittelwerte: (Abb. 12)

basal	15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	120'	
1,2	1,4	1,6	1,8	1,7	1,7	1,6	1,7		ng/ml
$\pm 0,4$	$\pm 0,3$	$\pm 0,3$	$\pm 0,5$	$\pm 0,4$	$\pm 0,4$	$\pm 0,5$	$\pm 0,5$		

Bei der Errechnung der Mittelwerte blieb der Junge Nr. 15 mit chronischer, einseitiger Hodenerkrankung (Tab. 4) und 3-fach höheren FSH-Spiegeln unberücksichtigt.

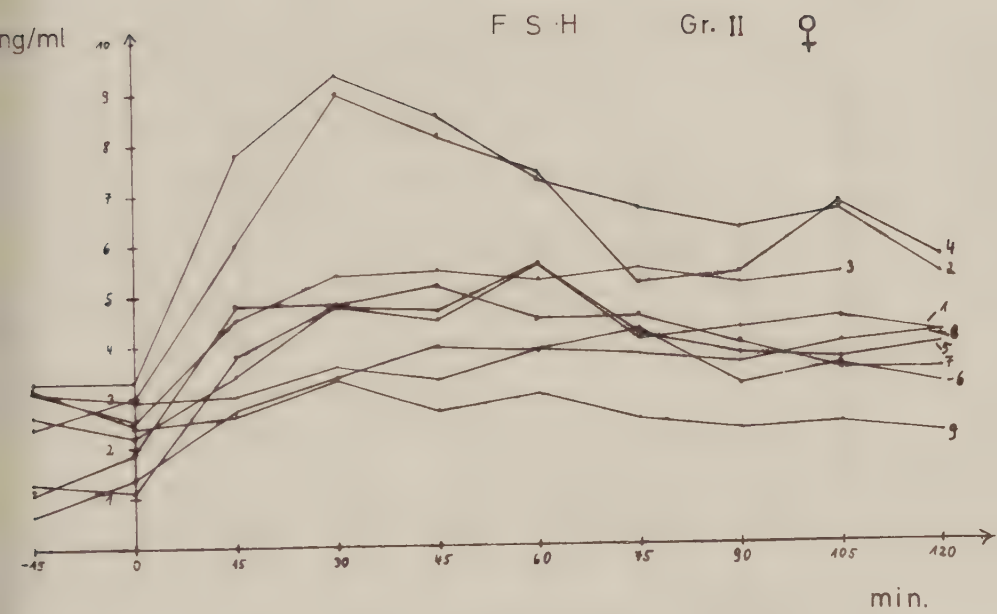


Abbildung 10

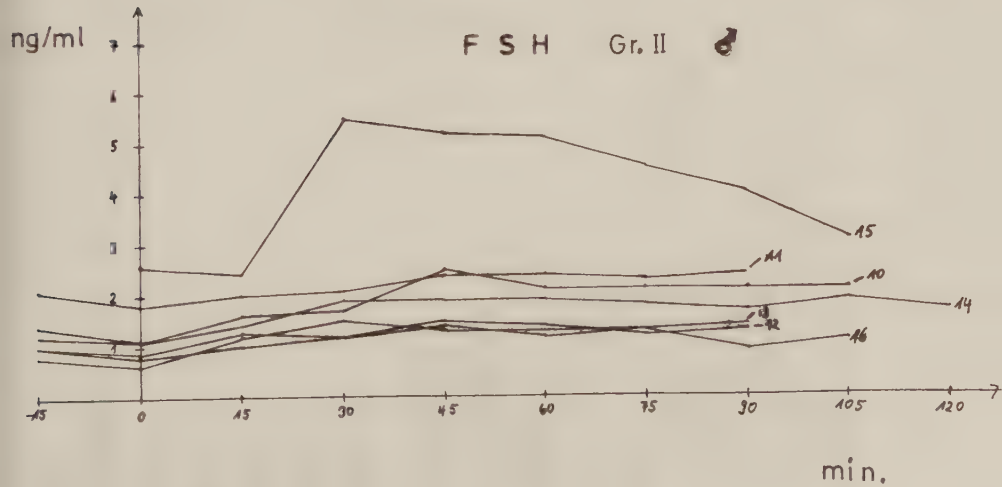


Abbildung 11

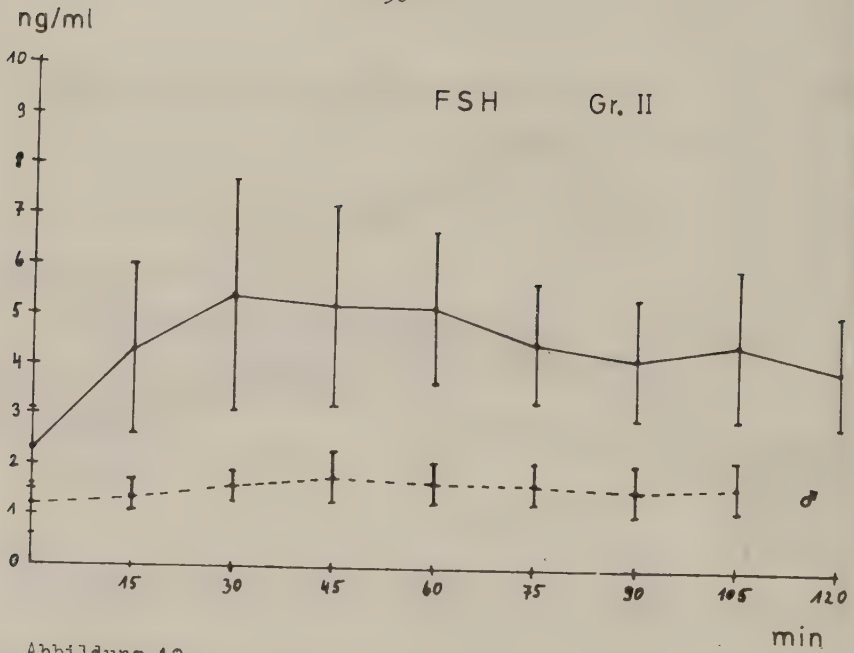


Abbildung 12

Mittelwerte und Standardabweichungen der FSH-Spiegel von Mädchen und Jungen der Gruppe II.

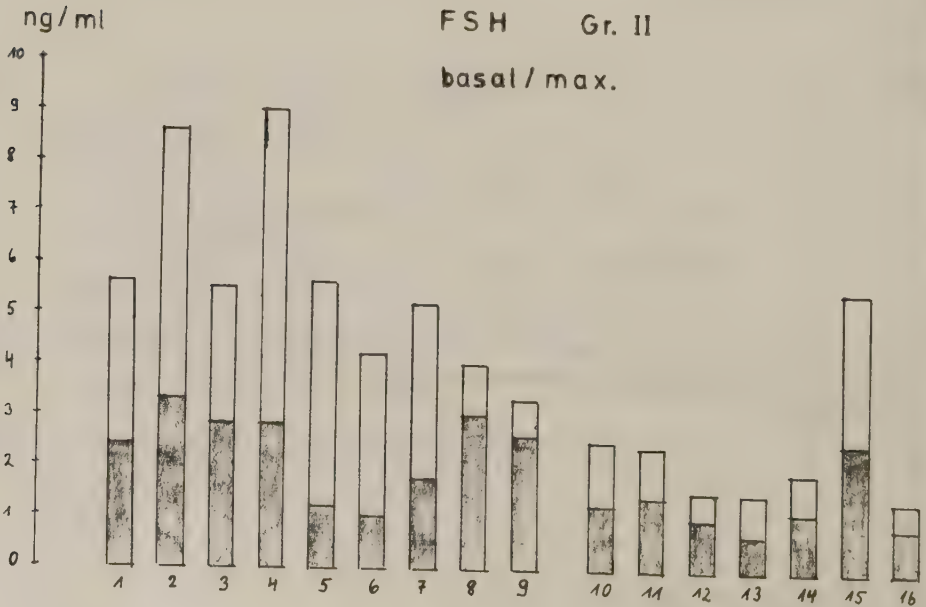


Abbildung 13

Abb. 14 gibt einen zusammenfassenden Überblick der mittleren FSH-Spiegel von praepubertären und pubertären Mädchen und Jungen. Daraus ergibt sich:

- Praepubertäre und pubertäre Jungen zeigten nach Gabe von LH-RH keinen Unterschied der FSH-Werte. Die Kurven beider Gruppen verliefen flach, bei Durchschnittswerten zwischen 1 und 2 ng/ml. Nur die basalen Ausgangswerte lagen für Gruppe II etwas höher als für Gruppe I.
- Die Mädchen beider Gruppen zeigten deutliche Anstiege der FSH-Spiegel nach LH-RH. Die pubertären Mädchen wiesen höhere Basalwerte und Stimulationsmaxima auf als die praepubertären Mädchen. Beide Gruppen hatten über die Gesamtdauer der Messungen anhaltend erhöhte FSH-Spiegel.

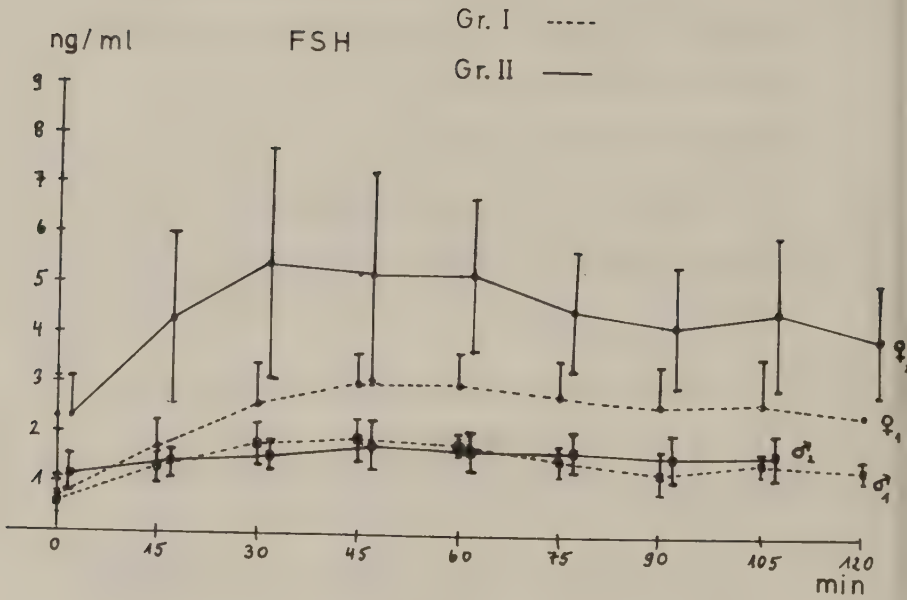


Abbildung 14

Mittelwerte und Standardabweichungen von präpubertären (Gr. I) und pubertären (Gr. II) Mädchen und Jungen.

4.3. Gruppe III

Drei klinisch infantile Kinder ($1\text{♀}; 2\text{♂}$) mit WH-Mangel bei Tumoren der Hypophyse, bzw. Zustand nach OP, im Alter von 9 bis 18 Jahren, bei einem Knochenalter zwischen 4,5 und 13,5 Jahren. (Tab. 6 und 7).

- a) Für das Mädchen Nr. 1 mit Kraniopharyngeom ohne OP des Tumors fanden sich dem Knochenalter entsprechende LH- und FSH-Basalspiegel, mit, praepubertären Kindern entsprechenden, altersgemäßen Anstiegen beider Gonadotropine nach LH-RH. (Abb. 15 bis 17).
- b) Bei dem Jungen Nr. 2 mit Zustand nach OP eines Kraniopharyngeoms ergaben die Blutproben einen absoluten FSH-Mangel, bei etwa dem Knochenalter entsprechendem LH-Basalspiegel, jedoch mit stark eingeschränkter LH-Stimulationsreserve.
- c) Der Junge Nr. 3 mit Zustand nach OP und Rezidiv-OP eines Kraniopharyngeoms wies sowohl im LH- wie im FSH-Bereich ganz geringe Basalwerte auf, die nach Stimulation keinen Anstieg zeigten.

Name - Nr.	Diagnose (Therapie)	Alter	Knochen- alter	Größe (cm)	Sollgröße (cm)	Abweichg.v. Sollgr.(cm)	Abweichg.v 2 σ' (cm)
S.M. ♀ - 1	Craniopharyngeom, keine OP, MH-Mangel (HGH)	9 8/12	4,5	120	138 $\pm$ 13	- 18	- 5
D.J. ♂ - 2	Zust. nach OP eines Craniopharyngeoms (HGH, Novothyral)	18 8/12	13,5	148,5	176 $\pm$ 16	- 27,5	- 11,5
P.J. ♂ - 3	OP u. Rezidiv-OP ei- nes Craniopharyngeoms (HGH, Novothyral, Esidrix)	17		149,5	172 $\pm$ 16	- 22,5	- 6,5

Tabelle 6 : Gruppe III, Kinder mit Craniopharyngeom

Name - Nr.	endocrin.Status Pb/Cr/M o.T.(ml)	B H ng/ml					F S H ng/ml				
		-15'	0'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	120'
S.M. ♀ - 1	I / I / I	1,0	0,6	1,0	0,7	1,3	1,0	1,0	1,2	0,9	0,7
D.J. ♂ - 2	I / I / 2;2	1,6	1,6	1,6	2,0	2,5	2,4	1,6	1,7	1,3	1,4
P.J. ♂ - 3	I / I / 2;2	0,6	0,6	0,6	0,9	0,5	0,5	0,5			

Tabelle 7 : LH / FSH Werte der Gruppe III

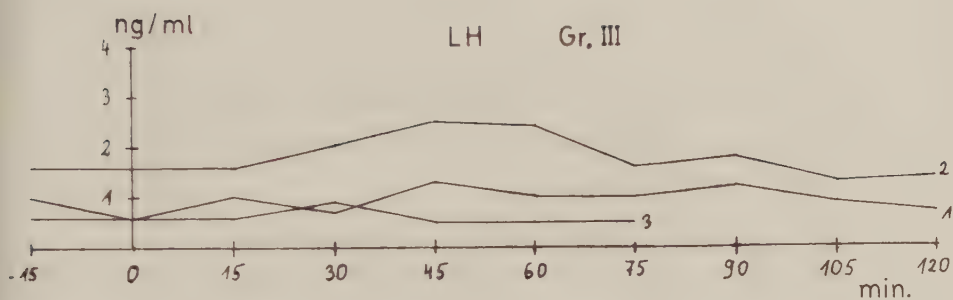


Abbildung 15

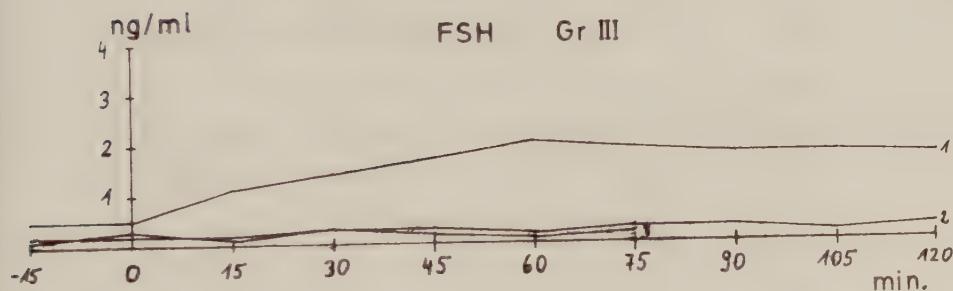


Abbildung 16

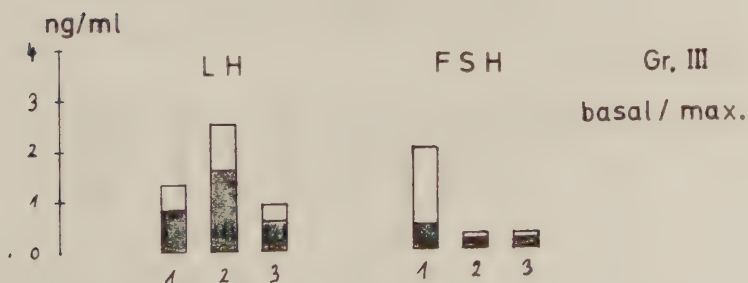


Abbildung 17

4.4. Gruppe IV

Sieben Kinder (3♀; 4♂) mit WH-Mangel und klinischen Anzeichen beginnender Pubertät, die spontan aufgetreten waren. (Tab. 8 und 9).

Das Lebensalter der Kinder lag zwischen 16 und 22 Jahren, das Knochenalter zwischen 12 und 16 Jahren, was einer Retardierung des Skelettalters gegenüber dem Lebensalter um durchschnittlich 4,5 Jahre entspricht.

Alle Patienten wiesen ein Wachstumsdefizit unter dem 2-Sigma-Bereich auf, und standen mit Ausnahme des Mädchens Nr. 3 noch unter Substitutionstherapie mit HGH.

Nach ihren Basalwerten im LH- und FSH-Bereich wären alle Kinder der Gruppe IV (mit Ausnahme des Jungen Nr. 7) als normale pubertäre Kinder einzustufen. Wie jedoch aus Tab. 9, sowie den Abb. 18 und 20 ersichtlich, wiesen die Kinder nach Gabe von LH-RH sehr unterschiedliche Stimulationswerte auf, die eine individuelle Beschreibung der Ergebnisse nötig machen.

4.4.1.

- a) Für das Mädchen Nr. 1 ergaben sich im LH-Bereich Werte wie sie für gesunde Kinder in der Praepubertät gefunden werden.
- b) Im FSH-Bereich konnte bei diesem Mädchen durch

Name - Nr.	Besonderheit bei Geburt	Diagnose (Therapie)	Alter	Knochen- alter	Größe (cm)	Sollgröße (cm)	Abweichung v. Sollgr. (cm)	Abweichung v. 2 σ
P.A.♀ - 1	Asphyxie	WH-Mangel (H ₂ H)	19 2/12	12,5	144	166 ± 11	- 22	- 11
M.T.♀ - 2	normal	WH-Mangel (H ₂ H)	16	12	143,5	163 ± 13	- 19,5	- 6,5
W.U.♀ - 3	Steiflage	WH-Mangel (Novothy., Proglut)	22 2/12	16	143,5	166 ± 11	- 22,5	- 11,5
B.R.♂ - 4	Asphyxie	WH-Mangel (H ₂ H, Novothyral)	17 3/12	13,5	150,5	172 ± 16	- 21,5	- 5,5
B.D.♂ - 5	Asphyxie	WH-Mangel (H ₂ H)	16 4/12	13,5	146,5	169 ± 16	- 22,5	- 6,5
N.S.♂ - 6	normal	WH-Mangel (H ₂ H)	17	13	136,6	172 ± 16	- 36	- 20
B.C.♂ - 7		WH-Mangel (H ₂ H)	17 6/12		118	173 ± 16	- 55	- 39

Tabelle 6 : Daten der Kinder Gruppe IV

Stimulation mit releasing-factor kein Anstieg der Basalspiegel erreicht werden.

4.4.2.

- a) Einen im Normbereich gesunder pubertärer Kinder liegenden Kurvenverlauf zeigten die Kinder Nr. 2, 4 und 5, die von relativ hohen LH-Basalwerten ($2,6 \pm 0,7$ ng/ml) ausgehend, deutliche Stimulationsmaxima ($7,0 \pm 1,2$ ng/ml) nach 30' erreichten.
- b) Im FSH-Bereich differierten jedoch die Werte dieser drei Kinder sehr stark voneinander. Das Mädchen Nr. 2 wies mit $6,3$ ng/ml einen sehr hohen Basalwert auf, und erreichte einen Anstieg bis auf $8,5$ ng/ml. Die FSH-Spiegel des Jungen Nr. 5 lagen im Bereich der für gesunde pubertäre Jungen der Gruppe II erstellten Mittelwertkurve, während bei dem Jungen Nr. 4, von dem anamnestisch Masturbation mit Samenerguß bekannt war, um ca. 3-fach höhere FSH-Spiegel gemessen wurden. Beiden Jungen gemeinsam war ein flacher Verlauf der Stimulationskurven, mit über 120' erhöhten FSH-Spiegeln ohne deutliche Maximalwerte.

4.4.3.

- a) Das Mädchen Nr. 3, sowie der Junge Nr. 6 zeigten nach Gabe von LH-RH nur geringe, ungenügend ansteigende

LH-Spiegel mit flachem Kurvenverlauf ohne deutliche Maxima.

- b) Im FSH-Bereich entsprachen die Werte des Jungen Nr. 6 etwa denen gesunder Jungen der Gruppe II, während das Mädchen Nr. 3 einen, normalen pubertären Mädchen vergleichbaren FSH-Anstieg vermissen ließ.

4.4.4.

Ausgehend von extrem niedrigen Basalwerten im LH- und FSH-Bereich erreichte der Junge Nr. 7 ein kurzes, hohes Maximum der LH-Werte 15' nach Stimulation, blieb aber im FSH-Bereich unter 1 ng/ml.

Zusammenfassend ergaben die Meßdaten der Kinder der Gruppe IV:

- Die Kinder Nr. 2,4 und 5 verhielten sich wie gesunde pubertäre Kinder.
- Die Kinder Nr. 1,3 und 6 wiesen nach Gabe von LH-RH nur unzureichende Stimulationsreserven der Gonadotropine auf, weshalb bei ihnen eine völlige spontane Geschlechtsreife fraglich erscheint.
- Der Junge Nr. 7 mit extrem niedrigen Basalwerten, aber der Fähigkeit nach Gabe von LH-RH Gonadotropine,

zumindest im LH-Bereich, auszuschütten, leidet
möglicherweise an einer Insuffizienz des hypothala-
mischen releasing-factors. Sein extremer Wachstumsrückstand könnte auf die vergleichsweise sehr
spät begonnene Therapie mit HGH zurückzuführen sein.

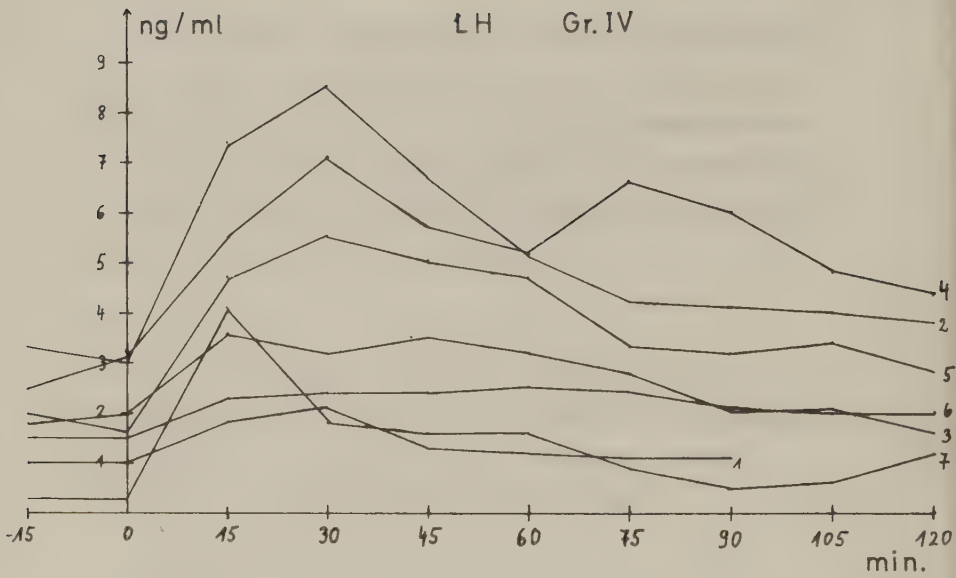


Abbildung 18

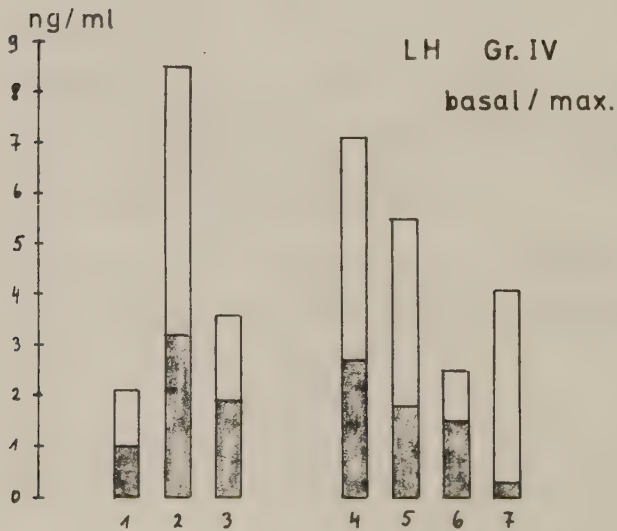


Abbildung 19

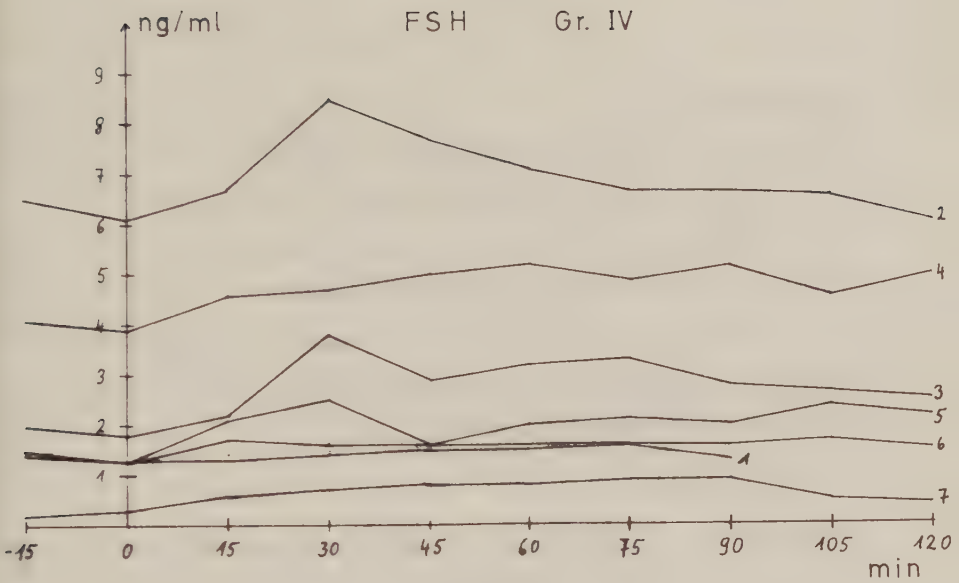


Abbildung 20

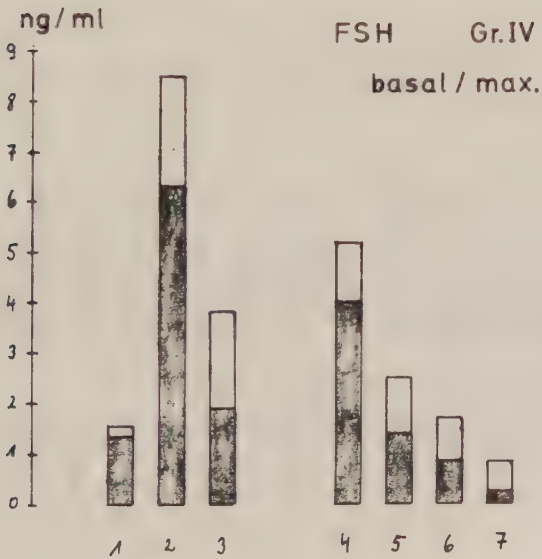


Abbildung 21

4.5. Gruppe V

Diese Gruppe umfaßt fünfzehn klinisch infantile Kinder (3 ♀; 12 ♂) mit nachgewiesenem WH-Mangel, deren Lebensalter zwischen 5 und 16,5 Jahren, das Knochenalter zwischen 3 und 13 Jahren lag. (Tab. 10 und 11).

Alle Kinder hatten ein Größendefizit unter dem 2-Sigma-Bereich, und erhielten mit Ausnahme von Nr. 3, 11, 12 und 13 bereits HGH-Substitutionstherapie.

4.5.1. Gruppe Va

Die Kinder Nr. 1, 3, 6, 9, 10, 11, 12 und 15 wiesen mit einem durchschnittlichen Knochenalter von 6,3 Jahren einen sicher im praepubertären Bereich liegenden Entwicklungsstand des Skelettsystems auf, und werden als Gruppe Va bezeichnet. Bei einem mittleren Lebensalter dieser Gruppe von 10,2 Jahren bedeutet das einen Entwicklungsrückstand des Knochenalters von durchschnittlich 4 Jahren.

- a) Nur zwei Kinder dieser Gruppe, nämlich das Mädchen Nr. 3 und der Junge Nr. 10 wiesen im Bereich beider Gonadotropine prä- und poststimulatorische Werte auf, die mit denen gesunder Kinder gleichen Entwicklungsstandes korrelierten.
- b) Die übrigen Kinder der Gruppe Va zeigten zwar in den LH-Basalspiegeln etwa altersentsprechende Werte,

Name - Nr.	pesonderheit bei Geburt	Diagnose (Therapie)	Alter	Knochen- alter	Größe (cm)	Sollgröße (cm)	Abweichung v. Sollgr. (cm)	Abweichung v. 2 S'
H.C. ♀ - 1	15. Kind	WH-Mangel (HGH, Novothyral)	10 3/12	8	112	141 ± 13	- 29	- 16
H.A. ♀ - 2	Steißlage	WH-Mangel (HGH, Novothyral)	16 2/12	11	148	164 ± 13	- 16	- 3
G.D. ♀ - 3	Steißlage	WH-Mangel (noch keine Th.)	5	3	92,5	111 ± 12	- 18,5	- 6,5
H.K. ♂ - 4	Steißlage	WH-Mangel (HGH, Novothyral)	16 3/12	12	135	167 ± 16	- 32	- 16
K.J. ♂ - 5	Frühgeburt, Icterus grav.	WH-Mangel (Cortison, HGH, Novothyral)	16 6/12	10,5	141	167 ± 26	- 26	- 10
E.D. ♂ - 6	normal	WH-Mangel (HGH, Novothyral)	8 10/12	5	113,5	134 ± 11	- 20,5	- 9,5
K.R. ♂ - 7	Nabelschnur- umschlingung	WH-Mangel (HGH, Novothyral)	15 7/12	12	140,5	165 ± 16	- 24,5	- 8,5
P.R. ♂ - 8		WH-Mangel (HGH)	12 3/12	8,5	126	151 ± 14	- 25	- 11
G.G. ♂ - 9	Steißlage	WH-Mangel, Leisten- hoden (HGH, Novoth.)	9 11/12	5,5	111,5	140 ± 12	- 28,5	- 16,5
A.U. ♂ - 10	HGH-Testone d. Mutter	WH-Mangel (HGH, Novothyral)	10 10/12	6,5	116,0	144 ± 12	- 28	- 16
O.W. ♂ - 11	Section; Icto- rus gravis	WH-Mangel (noch keine Th.)	12 2/12	8	121,5	151 ± 14	- 29,5	- 15,5
S.D. ♂ - 12	Steißlage	WH-Mangel (noch keine Th.)	10 2/12	5	114	141 ± 12	- 27	- 15
S.W. ♂ - 13	Asphyxie	WH-Mangel (noch keine Th.)	15	11,5	147	165 ± 16	- 18	- 2
S.J. ♂ - 14	Volumenmangel- schock	WH-Mangel (noch keine Th.)	16	13	148,5	166 ± 16	- 17,5	- 1,5
U.X. ♂ - 15	Steißlage	WH-Mangel (HGH, Novothyral)	14	9	137	163 ± 16	- 26	- 10

Tabelle 10 : Daten der Kinder Gruppe V

Name - Nr.	endoorin. Status Pb/Cr/M o.T. (ml)	L H ng/ml					P S H ng/ml				
		-15'	0'	15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	120'
H.G. ♀ - 1	I / I / I	2,7	2,9	3,5	2,3	2,6	2,4	2,6	2,4	2,4	2,2
H.A. ♀ - 2	I / I / I	2,0	1,9	1,5	1,4	1,3	1,4	1,3	1,7	1,3	
G.D. ♀ - 3	I / I / I	1,1	1,1	1,2	1,1	1,5	1,0	1,5	1,6	1,5	
H.K. ♂ - 4	I / I / 2;2	1,4	1,5	1,9	1,4	1,7	2,1	1,9	1,8	2,1	2,0
K.J. ♂ - 5	I / I / 2;2	1,8	1,8	2,3	1,6	1,6	2,0	1,7	1,9	1,8	2,2
E.D. ♂ - 6	I / I / 2;2	1,2	1,3	1,6	1,3	1,3	1,3	1,4	1,5	1,3	1,4
K.R. ♂ - 7	I / I / 2;2	1,6	1,3	1,9	2,3	1,9	1,7	1,6	1,5		
F.R. ♂ - 8	I / I / 1,5;1,5	1,6	1,4	1,7	2,0	2,1	1,9	1,6	1,7	1,7	1,8
G.G. ♂ - 9	I / I / 1;1	1,1	0,9	0,9	0,9	1,2	1,0	1,1	1,0	1,0	
A.U. ♂ - 10	I / I / 1;1	1,1	1,3	1,4	1,6	1,7	1,6	1,2	1,4	1,8	1,7
O.W. ♂ - 11	I / I / 1,5;1,5	0,5	0,5	0,9	0,8	0,9	0,7	1,0	0,7	0,6	0,6
S.D. ♂ - 12	I / I / 1,5;1,5	1,4	1,4	1,3	1,3	1,4	1,4	1,6	0,8	1,1	1,0
S.W. ♂ - 13	I / I / 2;2		0,7	1,0	1,0	1,0	1,0	0,9	0,6	0,9	1,1
G.J. ♂ - 14	I / I / 2;2	1,2	1,4	6,0	7,2	4,3	3,7	3,2	3,2	2,7	2,6
H.X. ♂ - 15	I / I / 2;2	1,9	1,8	3,3	4,1	2,0	2,3	2,1	2,3		

Tabelle 11 : LH / PSH Werte der Gruppe V

reagierten jedoch entweder gar nicht auf Stimulation (Nr. 9 und 12), oder nur mit unzureichenden, subnormalen Anstiegen. (Tab. 11, Abb. 22 und 23).

- c) Auffallend niedrig lagen die FSH-Spiegel, die bei allen Kindern der Gruppe Va basal $\leq 0,7$ ng/ml betrugen, und mit Ausnahme der unter a) genannten Kinder keine oder nur geringfügige Anstiege zeigten. Dies gilt auch für den Jungen Nr. 15, trotz seiner hohen prä- und poststimulatorischen LH-Werte, wie sie für Kinder am Beginn der Pubertät zutreffen würden.

4.5.2. Gruppe Vb

Als Gruppe Vb wurden die sechs Kinder Nr. 2,4,5,7,13 und 14 zusammengefaßt, deren Knochenalter zwischen 10,5 und 13 Jahren, im Mittel bei 11,7 Jahren lag, und somit dem gesunder Kinder in oder am Beginn der Pubertät entspricht.

- a) Von diesen Kindern zeigte nur der Junge Nr. 14 sowohl im LH- wie im FSH-Bereich, besonders nach Stimulation, deutlich pubertäre Werte; sie entsprachen zu allen Meßzeitpunkten denen gesunder Kinder der Gruppe II.
- b) Mit Ausnahme des Jungen Nr. 13, der mit $0,7$ ng/ml einen sehr niedrigen LH-Basalwert aufwies, hatten

die Kinder der Gruppe Vb etwa altersgemäße LH-Basalspiegel, ließen aber einen entsprechenden Anstieg nach LH-RH vermissen.

- c) Im FSH-Bereich ergab sich, mit Ausnahme des o.g. Jungen Nr. 14, kein Unterschied zur Gruppe Va. Auch für die Gruppe Vb fanden sich sehr niedrige Basalwerte von $\approx 0,7$ ng/ml ohne nennenswerte Reaktion auf LH-RH. (Tab. 11, Abb. 24 und 25).

Damit ergab sich zusammenfassend für Gruppe V:

- Alle Kinder wiesen einen Entwicklungsrückstand des Knochenalters gegenüber dem Lebensalter von durchschnittlich 4 Jahren auf.
- Die Basalwerte der Gonadotropine allein ermöglichten keine Aussage über die Funktionsfähigkeit des HVL.
- Nach Stimulation mit LH-RH wiesen nur zwei Kinder mit einem der Praepubertät entsprechenden Knochenalter Werte auf, die dem Normbereich gesunder Kinder entsprachen.
- Von den mit ihrem Knochenalter im Pubertätsbereich liegenden Kindern fand sich nur ein Junge mit normalen, pubertären LH- und FSH-Werten, nach denen ein bevorstehender, spontaner Pubertätseintritt zu erwarten wäre. Die übrigen Kinder lassen aufgrund ihrer LH- und / oder FSH-Spiegel eine hypophysäre Insuffizienz vermuten.

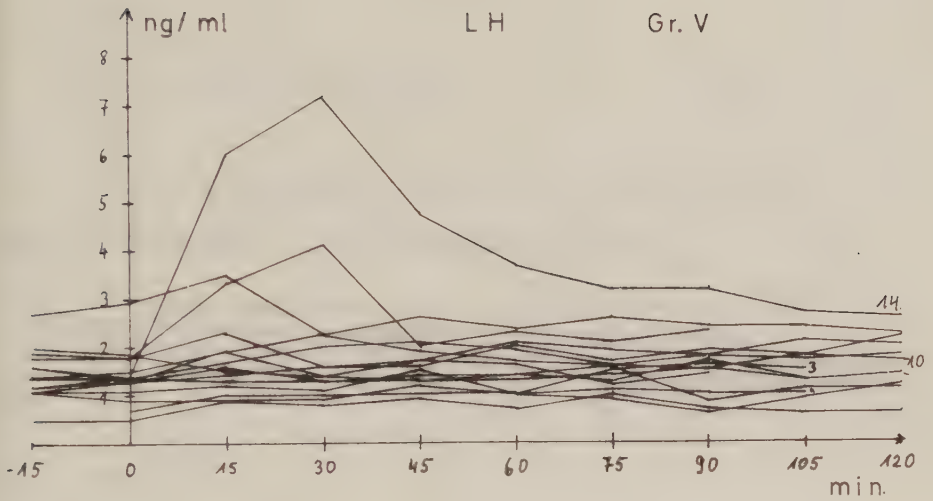


Abbildung 22

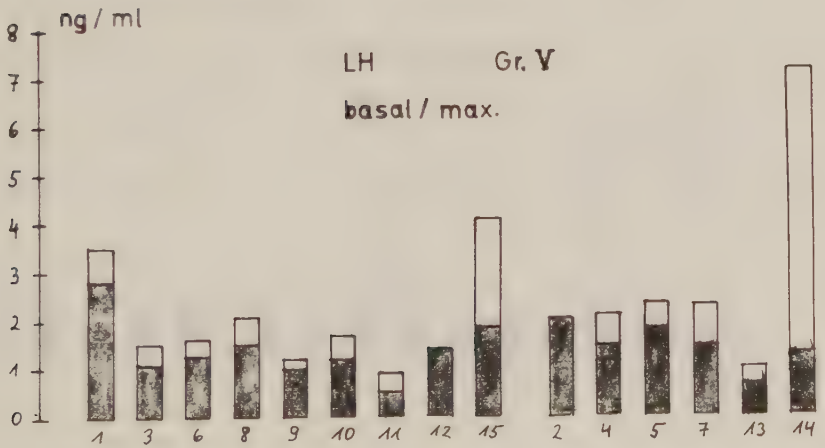


Abbildung 23

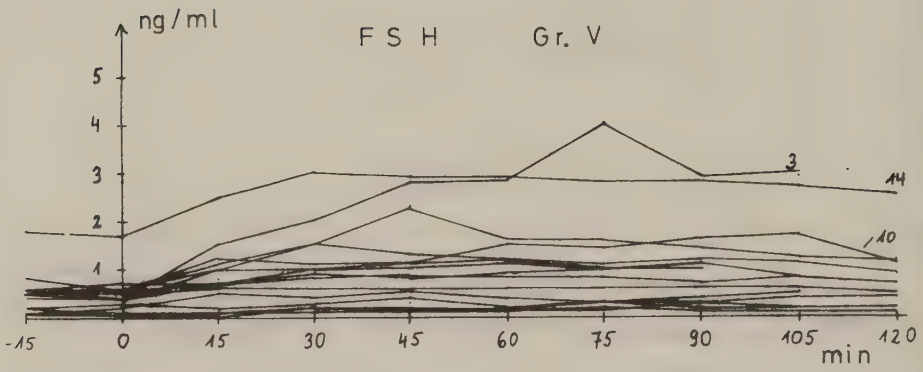


Abbildung 24

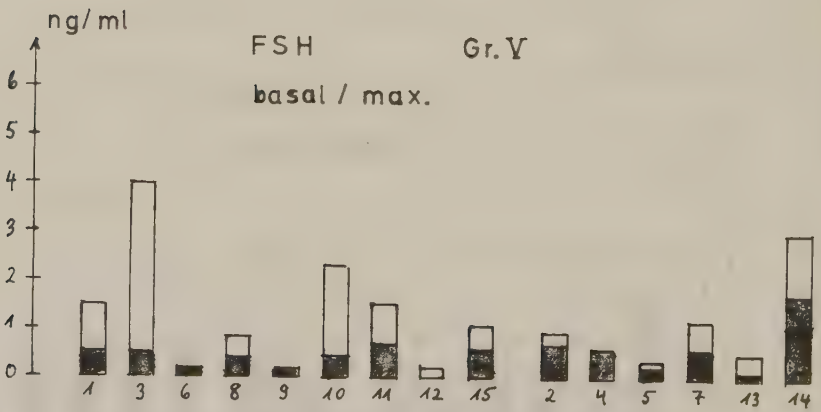


Abbildung 25

4.6. Statistische Verteilung

4.6.1.

Die Genauigkeit unserer radioimmunologischen Methoden wurde bereits im Abschnitt 2.2. beschrieben.

4.6.2.

Die Mittelwerte und Standardabweichungen für LH und FSH zu den einzelnen Meßzeitpunkten sind bei den Ergebnissen der entsprechenden Untersuchungsgruppen aufgeführt.

4.6.3.

Die Signifikanz beim Vergleich einzelner Kindergruppen wurde durch den U-Test von Wilcoxon, Mann and Whitney ermittelt. (Tab. 12).

Als Signifikanzschränken gelten:

Wert $\geq$ 0,1	nicht signifikant
Wert 0,1 - 0,05	eine Signifikanz wird erreicht
Wert 0,05	der Unterschied ist signifikant
Wert $\leq$ 0,01	hochsignifikanter Unterschied.

Vergleich der	m=n			U-Test
LH - Mittelwerte	9	Gr. I	Mädchen / Jungen	α > 0,1
FSH - Mittelwerte	8	Gr. I	Mädchen / Jungen	0,005
LH - Mittelwerte	7	Gr. II	Mädchen a ₂ / Jungen b	> 0,1
LH - Mittelwerte	9	Gr. II	Mädchen a ₂ / Mädchen a ₁ Jungen b	0,001
FSH - Mittelwerte	8	Gr. II	Mädchen / Jungen	0,001
LH - Mittelwerte	9	Gr. I	Mädchen / Gr. II Mädchen Jungen	0,001
FSH - Mittelwerte	9	Gr. I	Mädchen / Gr. II Mädchen	0,001
FSH - Mittelwerte	8	Gr. I	Jungen / Gr. II Jungen	> 0,1

Tab. 12 Signifikanz nach dem U-Test von Wilcoxon

5. Diskussion

Seit der Strukturaufklärung und besonders seit der synthetischen Herstellung des hypothalamischen releasing-factors für LH und FSH haben viele Arbeitsgruppen Untersuchungen bei Normalpersonen jeden Alters und beiderlei Geschlechts durchgeführt, sowie versucht, mit Hilfe hypophysärer Stimulation neue Erkenntnisse im Bereich sexueller Entwicklungsstörungen und hypophysärer Dysfunktionen zu gewinnen. Bisher umfaßten die meisten Veröffentlichungen jedoch nur ein jeweils kleines Patientengut, und die vergleichende Diskussion von Ergebnissen wird erschwert durch eine recht unterschiedliche Durchführung der Versuche, besonders in Bezug auf die Höhe der Stimulationsdosen und die Art der verwendeten Maßeinheiten.

So wurden beispielsweise eine ganze Reihe von Untersuchungen zur Dosisabhängigkeit der LH- und FSH-Serumspiegel von der jeweils applizierten Menge des releasing-factors, angefangen von 1 μg LH-RH (30) bis zu 1200 μg LH-RH (11) veröffentlicht (43,10,11,30). Dabei ergaben sich häufig widersprüchliche Resultate; eine lineare log-Dosis-Antwortkurve für LH und FSH bei Verabreichung von 1 - 100 $\mu\text{g} / \text{m}^2$ Körperoberfläche fand z.B. Kelch (19),

während Haug (11) für FSH überhaupt keine lineare log-Dosis-Antwortkurve feststellen konnte, sowie im Gegensatz zu anderen Autoren erst bei 25 µg LH-RH signifikante Anstiege für LH erhielt. Erst nach Gabe von mindestens 150 µg LH-RH, schreibt andererseits Rebar (30), käme es zu einem signifikanten Anstieg für FSH.

Auch die Art der Applikation von LH-RH wurde verschiedentlich untersucht, so z.B. als Nasenspray (25), als s.c., i.m. (39) oder i.v. Injektion, wobei letztere am häufigsten zur Anwendung kam, meist in Dosen von 100 µg LH-RH i.v. (1,16,31,24).

Wir verabreichten LH-RH als i.v. Injektion in einer Dosierung von 25 µg / m² Körperoberfläche, da es uns für die Genauigkeit und Vergleichbarkeit der Ergebnisse wesentlich erschien, die Stimulationsdosis auf einen individuellen Parameter zu beziehen. Die vergleichsweise geringe Dosis von 25 µg LH-RH wählten wir nach den, u.a. von Illig (13,14,15) publizierten Ergebnissen, wonach diese Menge für relevante Ergebnisse durchaus genügt, während ein sicherer Vorteil durch höhere Dosierung aus der Literatur nicht belegbar ist.

Leider verwenden die einzelnen Arbeitsgruppen zur Messung der Serumgonadotropinspiegel oft verschiedene Standard Präparationen, wodurch ein Vergleich der gemessenen

Absolutwerte sehr kompliziert, bzw. erst nach aufwendigen Umrechnungen möglich wird.

Aufgrund dieser angedeuteten Unstimmigkeiten in der Literatur bezüglich der Versuchsdurchführung und Auswertung, werden zur Diskussion der in dieser Arbeit gefundenen Ergebnisse hauptsächlich Veröffentlichungen der Autoren herangezogen, die ein vergleichbares Patientengut geprüft hatten, bzw. mit derselben Dosis von $25 \mu\text{g} / \text{m}^2$ Körperoberfläche i.v. Stimulationsversuche bei Kindern durchführten (43,10,16,31,13,39,26, 6,17,15).

Bei der Untersuchung der gesunden Kinder betrug das durchschnittliche Knochenalter der praepubertären Kinder 9 Jahre, das der pubertären Kinder im Mittel 11,2 Jahre. Für LH ergaben sich, mit Ausnahme der menstruierenden Mädchen der Gruppe II, praktisch keine Unterschiede in den Basalspiegeln praepubertärer Kinder und solcher am Beginn der Pubertät. Erst nach Stimulation wurde ein signifikanter Unterschied beider Entwicklungsgruppen sichtbar; während die Gruppe I nur einen durchschnittlichen Anstieg um $0,7 \text{ ng/ml}$ erkennen ließ, stieg die Gruppe II im Mittel um 4 ng/ml an. Innerhalb der jeweiligen Gruppen war kein Unterschied zwischen Mädchen und Jungen feststellbar.

Dieselben Werte für gesunde Kinder publizierten u.a. Illig (13) und Roth (31), die jedoch für praepubertäre Kinder mit 0,5 - 0,6 ng/ml etwa um die Hälfte geringere LH-Basalwerte angaben, während Butenandt (4) ebenfalls durchschnittlich 1 ng/ml als normalen Basalwert für praepubertäre Kinder bestimmte. Auch Garnier (6) fand keinen signifikanten Unterschied der LH-Basalspiegel in den verschiedenen Altersgruppen. Die meisten Autoren stimmen darin überein, daß zwischen Mädchen und Jungen der einzelnen Altersgruppen weder in den Basal- noch in den Maximalwerten nach Stimulation ein Unterschied besteht. Auf dem V. Internationalen Kongreß für Endocrinologie 1976 berichtete Kaplan über LH-Werte bei praepubertären Kindern wie sie auch in dieser Arbeit gefunden wurden. Frau Kaplan referierte u.a. über Untersuchungen, wonach beim Übergang von Praepubertät zur Pubertät zuerst die Empfindlichkeit der Gonadotropin-Spiegel auf Stimulation mit LH-RH zunimmt, später die Basalspiegel ansteigen, im weiteren Verlauf eine Tagesrhythmik der Serumspiegel auftritt und sich zuletzt der feedback-Mechanismus einreguliert (17).

Eine Zunahme in der Höhe der LH-Basalspiegel bei fortgeschrittener Pubertät zeigte sich in der vorliegenden Arbeit bei den bereits menstruierenden Mädchen der Gruppe II, die mit durchschnittlich 2,2 ng/ml ca. doppelt

so hohe Basalwerte aufwiesen. Eine wesentliche Erhöhung der Steigerungsraten für LH bei Mädchen mit Eintritt der Menses beschrieb auch Meder (26). Bezüglich der Zyklusabhängigkeit der Gonadotropinspiegel fand Nakano (28) bei seinen Untersuchungen gesunder Frauen sowohl in der Follikel- als auch in der Lutealphase dieselben Basalwerte und poststimulatorischen Anstiege für LH und FSH.

Unterschiedlich verhielten sich gesunde Mädchen und Jungen in ihren FSH-Spiegeln. Während sie in der Praepubertät mit 0,6 - 0,7 ng/ml basal für beide Geschlechter gleich waren, erreichten die Mädchen mit durchschnittlich 3,1 ng/ml ein höheres Maximum nach Stimulation als die Jungen mit 2,0 ng/ml. Noch ausgeprägter war der Unterschied bei den pubertären Kindern, bei denen die Basalspiegel mit durchschnittlich 2,3 ng/ml für die Mädchen etwa doppelt so hoch lagen als die der Jungen mit durchschnittlich 1,2 ng/ml. Nach Stimulation erreichten die Mädchen mit 6,4 ng/ml einen signifikanten Anstieg, während die Jungen mit 1,8 ng/ml nur geringfügig anstiegen.

Im Schrifttum werden bezüglich der LH-Werte relativ einheitliche Angaben gemacht, im Bereich der FSH-Spiegel finden sich jedoch stark differierende Aussagen. Meder (26) behauptet, daß Mädchen von Geburt an stets höhere

FSH-Werte aufweisen würden als Jungen, während Suwa (39) keinen Unterschied in den FSH-Spiegeln von männlichen und weiblichen Säuglingen, oder innerhalb der Gruppe praepubertärer Kinder feststellen konnte. Garnier (6) beschrieb bei weiblichen Säuglingen hohe FSH-Basalwerte um 2,8 ng/ml, die in der Praepubertät unter 50 % dieses Wertes absinken, um dann in der Pubertät wieder auf ca. 2,3 ng/ml basal anzusteigen. Die Mehrzahl der Autoren stimmt jedoch darin überein, daß praepubertäre Mädchen nach Stimulation mit LH-RH höhere Maxima erreichen als Jungen.

Was die pubertären Kinder betrifft, so weichen die in der Literatur beschriebenen Ergebnisse weit voneinander ab; vor allem die FSH-Spiegel der Knaben in den einzelnen Phasen der geschlechtlichen Reifung scheinen noch ungenügend untersucht. Für die Mädchen stellten z.B. Suwa (39) und Meder (26) etwa folgende Theorie auf: Die Potenz der FSH-Freisetzung existiert bei den Mädchen seit Geburt; mit zunehmendem Alter steigen auch die FSH-Basalspiegel. Die Steroide des Ovars hemmen jedoch die Antwortmöglichkeit der Hypophyse auf LH-RH, weshalb die Steigerungsraten für FSH mit zunehmender Reife abnehmen. Diese Theorie könnte auch erklären, weshalb für FSH kein Unterschied in den Stimulationsmaxima der bereits menstruierenden und der noch am Be-

ginn der Pubertät stehenden Mädchen der Gruppe II zu finden war.

Interessante Werte im FSH-Bereich fanden sich bei 2 Jungen mit einseitigem Leistenhoden, bzw. Hydrocele testis, und 2 pubertären Mädchen, die unter Cyproteron-Acetat (Cy.Ac.) Therapie standen.

Der Junge Gr.I / Nr.7 wies mit 0,9 ng/ml FSH einen altersentsprechenden Basalwert auf, erreichte aber nach Stimulation ein weit überdurchschnittliches Maximum von 3,8 ng/ml. Der FSH-Anstieg des Knaben Gr.II / Nr.15 betrug, ausgehend von einem mit 2,5 ng/ml deutlich erhöhten Basalwert, nach Stimulation 5,5 ng/ml. Verschiedene andere Autoren berichteten über ähnlich erhöhte FSH-Ausschüttungen bei Jungen mit primären Hodenstörungen, (26,24,13,36,43), die als Zeichen kompensatorischer Hyperstimulation gedeutet wurden. Im Gegensatz zu den Untersuchungen von Illig (13), Laron (24) und Solbach (36) hatten unsere beiden Jungen jedoch normale LH-Werte vor und nach Stimulation. Zabransky (43) gibt eine vorwiegende FSH-Erhöhung bei hauptsächlich tubulärer Hodeninsuffizienz an, wie sie u.a. durch Wärme, z.B. beim Maleszensus vorkommt.

Die beiden Mädchen Nr. 8 und 9 der Gruppe II wurden wegen familiärem Minderwuchs, bzw. Pubertas praecox mit Cy.Ac. behandelt, um durch Hemmung der sexuellen Reifung

den Verschluß der Epiphysenfugen hinauszuzögern. Basal zeigten diese beiden Mädchen mit knapp 3 ng/ml einen hohen FSH-Wert, ließen jedoch nach Gabe von LH-RH ein stimulationsabhängiges Maximum vermissen. Somit hat es den Anschein, als würde durch Cy.Ac. die Stimulationsreserve der Hypophyse für FSH supprimiert, bzw. die Empfindlichkeit gegenüber LH-RH herabgesetzt. Diesbezüglich sind mir jedoch keine weiteren Untersuchungen aus der Literatur bekannt. Butenandt (4) und Souvatzoglou (37) beschrieben eine Unterdrückung der LH-Tageschwankungen bei mit Cy.Ac. behandelten Kindern. Im Stimulationsversuch verhielten sich die beiden Mädchen Nr. 8 und 9 im LH-Bereich jedoch wie normale pubertäre Kinder. Möglicherweise sind dafür ungenügend hohe Dosen von Cy.Ac. verantwortlich, da bei dem Mädchen Nr. 9 trotz andauernder Therapie die anfänglich verschwundenen Regelblutungen wieder eintraten, bzw. das Mädchen Nr. 8 erst seit 2 Monaten behandelt wurde. FSH scheint also auf Cy.Ac. empfindlicher zu reagieren als LH.

Für die an WH-Mangel leidenden Kinder, deren hypophysäre Fähigkeit zur Gonadotropinproduktion untersucht wurde, ließen sich naturgemäß keine Mittelwerte der LH- und FSH-Kurven erstellen, da, ähnlich wie im WH-Bereich, die Skala von einem absoluten, über einen partiellen

Mangel bis zu normaler Funktionsfähigkeit reichen kann.

Als Kontrollgruppe für einen erwarteten, absoluten Gonadotropin-Mangel dienten die Kinder der Gruppe III.

Die von Frau Illig (13) untersuchten Kinder mit Hypophysen-Tumoren wiesen alle einen absoluten Gonadotropin-Mangel mit prä- und poststimulatorischen Werten

< 1 ng/ml auf. Bei den vorliegenden Ergebnissen zeigte sich jedoch, daß nur bei dem Jungen Nr. 3, bei dem nach zweimaliger Hypophysenresektion mit hoher Wahrscheinlichkeit kein funktionstüchtiges Gewebe mehr vorhanden war, der erwartete absolute Mangel nachgewiesen werden konnte. Die beiden anderen Kinder besaßen trotz erfolgter, bzw. noch bevorstehender Operation des Hypophysen-Tumors ihren Gonadotropinwerten entsprechend noch funktionsfähiges und stimulierbares Hypophysengewebe.

Das Ausmaß der Hypophysenschädigung im Bereich der gonadotropinproduzierenden Zellen spiegeln die Ergebnisse der Stimulationsuntersuchungen bei den an WH-Mangel leidenden Kinder wieder.

Ätiologisch fand sich bei diesen Kindern der Gruppe IV und V in einem hohen Prozentsatz der Fälle ($> 75\%$) eine perinatale, hauptsächlich cerebrale Ischämie aufgrund von Geburtsanomalien oder Risikoschwangerschaften. Von den 22 untersuchten Kindern der beiden Gruppen wiesen

nur 3 Kinder einen normalen Geburtsablauf auf; bei zweien konnte keine Anamnese erhoben werden. Dabei standen an Geburtskomplikationen Entbindungen aus Steißlage an 1. Stelle, gefolgt von perinataler Asphyxie verschiedener Genese. Eine ähnliche Erklärung gibt auch Tanner (40) für die Pathogenese des früher als "idiotisch" bezeichneten WH-Mangels.

Folglich müßte man bei einer hypoxischen Schädigung des HVL auch Mangelercheinungen der übrigen, von diesem Organ synthetisierten Hormone erwarten, die mit dem Ausmaß des WH-Defizits korrelieren. Wie u.a. auch Illig (15) bestätigte, trifft diese Schlußfolgerung jedoch nicht zu. Sowohl bei den klinisch pubertären als auch infantilen WH-Mangel-Patienten fanden sich Kinder mit normalem, altersgemäßem Verlauf der Stimulationskurven für beide Gonadotropine. Wie bei gesunden Kindern ergab sich ein Abhängigkeit ihrer Werte vom Knochenalter. Keine Beziehung hingegen konnte zum Ausmaß des WH-Mangels, bzw. zum Wachstumsdefizit festgestellt werden.

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse scheint mir im Gegensatz zur Ansicht von Herrn Meder (26) ein LH-RH-Stimulationstest bereits bei WH-Mangel-Kindern in der Praepubertät sinnvoll. Zwar sind normale, altersentsprechende Werte zu diesem Entwicklungszeitpunkt vermutlich noch kein Beweis für eine auch zu einem späteren Zeit-

punkt ausreichend ansteigende Funktionsreserve; es werden jedoch, wie die Ergebnisse der Gruppe V zeigen, diejenigen Kinder frühzeitig erfaßt, die an einer hochgradigen Insuffizienz im FSH und / oder LH-Bereich leiden und somit keinen normalen Pubertätseintritt erwarten lassen.

Andererseits verdeutlichen die Ergebnisse der Gruppe IV, daß das spontane Auftreten sekundärer Geschlechtsmerkmale bei Kindern mit hypophysärem Minderwuchs einen Gonadotropinmangel nicht ausschließt, der eine völlig normale Geschlechtsreife unwahrscheinlich macht. Gerade bei diesen Kindern wäre die alleinige Bestimmung der Basalspiegel irreführend, da sie durchaus im Normbereich liegen können, und erst durch den Stimulationstest ein vermindertes Leistungsvermögen der hypophysären Gonadotropinproduktion erkennbar wird.

Auch die Diagnose des vollständigen Gonadotropinmangels kann nicht, wie Meder (26) behauptet, aus den LH- und FSH-Basalwerten gestellt werden. Gerade die Unterscheidung des hypogonadotropen Hypogonadismus ob hypophysären oder hypothalamischen Ursprungs wird nur durch den LH-RH-Stimulationstest ermöglicht (21,43). Dies zeigte recht deutlich der Junge Gr.IV / Nr.7, bei dem wegen seiner hohen poststimulatorischen Werte bei extrem niedrigen Basalspiegeln eine tertiäre, hypothalamische Insuffizienz angenommen werden muß.

6. Zusammenfassung

6.1.

Bei allen Kindern, sowohl gesunden, als auch solchen mit Pubertas praecox, konstitutioneller Entwicklungsverzögerung und WH-Mangel ohne Gonadotropininsuffizienz, findet sich eine Korrelation zwischen Knochenalter, sexuellem Entwicklungsstand und Serumgonadotropinen im LH-RH-Test.

6.2.

Keine allgemeingültige Beziehung besteht zwischen Lebensalter, Längenalter und Serumgonadotropinwerten.

6.3.

- a) Gesunde, klinisch infantile Kinder und solche mit Zeichen beginnender Pubertät unterscheiden sich nicht in ihren LH-Basalspiegeln, aber sehr deutlich in ihren poststimulatorischen Werten.
- b) Erst bei fortgeschrittener Pubertät kommt es auch zu einem Anstieg der Basalspiegel.
- c) Es besteht kein Unterschied in den LH-Werten von Mädchen und Jungen gleicher Entwicklungsstufen.

6.4.

- a) Gesunde praepubertäre und am Beginn der Pubertät stehende Jungen unterscheiden sich nicht in ihren prä- und poststimulatorischen FSH-Spiegeln; höhere Werte zeigen Jungen mit organischen Hodenstörungen.
- b) Die Mädchen weisen deutlich höhere FSH-Werte auf als die Jungen. Es kommt bei ihnen in der Pubertät sowohl zu einem Anstieg der Basal- als auch der Maximalwerte bei Abnahme des Quotienten $\frac{\text{Maximalwert}}{\text{Basalwert}}$.

6.5.

Kinder mit WH-Mangel zeigen im Stimulationstest mit LH-RH entsprechend der meist geburtstraumatisch bedingten hypophysären Gewebsschädigung ein weites Spektrum von absoluter LH- / FSH-Insuffizienz bis zu normaler Funktionsfähigkeit.

6.6.

Mit Hilfe des Stimulationstestes kann bei diesen Kindern bereits in der Praepubertät mit großer Wahrscheinlichkeit ein hochgradiger Gonadotropinmangel festgestellt werden. Ein normaler Befund in der Praepubertät beweist jedoch noch keine völlig ausreichende Funktionsreserve. In unklaren Fällen sollte deshalb der Test zu einem späteren Zeitpunkt wiederholt werden.

6.7.

Spontan aufgetretene sekundäre Geschlechtsmerkmale bei Kindern mit WH-Mangel sind kein Beweis für eine normale, geschlechtliche Entwicklung. Der LH-RH-Stimulationstest ergab bei mehreren dieser Kinder einen, zumindest partiellen Gonadotropinmangel.

6.8.

Da die RIA-Bestimmungen noch immer eine kostspielige und zeitraubende Untersuchung darstellen, würden für die routinemäßige Durchführung der Stimulationsprüfung neben dem Basalwert etwa 3 Werte zu den Zeitpunkten 15', 30' und 45' post injectionem genügen. Letztlich, und dies gilt besonders für unklare Fälle, ist jedoch nur eine längere poststimulatorische Verlaufskurve in ihrer typischen Form aussagekräftig.

7. Literaturangaben

- 1) Abe, K., Nagata N., Saito S., Tanaka K., Kaneko T., Shimizu N., Yanaihara N.
Effects of synthetic luteinizing hormone-releasing hormone on plasma levels of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in man.
J. Clin. Endocr. 19, 77 (1972)
- 2) Baba, Y., Matsuo H., Schally A.V.
Structure of porcine LH- and FSH-releasing hormone. II. Confirmation of the proposed structure by conventional sequential analysis.
Biochem. Biophys. Res. Comm. 44, 459 (1971)
- 3) Boyar, R.M., Finkelstein J.W., Roffwarg H., Kapen S., Weitzman E.D., Hellmann L.
Twenty-four-hour luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone secretory patterns in gonadal dysgenesis.
J. Clin. Endocr. 37, 521 (1973)
- 4) Butenandt, O., Souvatzoglou A.
Luteinisierendes Hormon im Serum gesunder Kinder und bei Pubertas praecox.
Mschr. Kinderheilk. 121, 473 (1973)
- 5) Butenandt, O.
Partieller Wachstumshormonmangel:
Endogener Wachstumshormongehalt und Wirkung von exogen zugeführtem humanem Wachstumshormon.
Klin. Wschr. 6, 266 (1973)
- 6) Garnier, P.E., Chaussain J.L., Binet E., Schlumberger A., Job J.C.
Effect of synthetic luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH)
Acta Endocr. (Kbh.) 77, 422 (1974)

- 7) Greulich, W.W., Pyle S.L.
Radiographic atlas of skeletal development
of the hand and wrist.
2nd Edit. Stanford Univ.Press, Stanford,
Calif. 1959
- 8) Guillemin R., Schally A.V.
Advances in neuroendocrinology.
Hrsg. A.V.Nalbandov, S.314 (1963)
University of Illinois Press, Urbana USA
- 9) Harris, G.W.
Neural control of the pituitary gland.
Arnold: London 1955
- 10) Haug, E., Torjesen P.
Effect of synthetic luteinizing hormone and
follicle stimulating hormone-releasing
hormone (LH/FSH-RH) on serum levels of LH,
FSH, TSH und HGH in normal male subjects.
Acta Endocr. 73, 465 (1973)
- 11) Haug, E., Aakvaag A., Sand T., Torjesen P.A.
The gonadotrophin response to synthetic
gonadotrophin releasing hormone in males
in relation to age, dose, and basal serum
levels of testosterone, oestradiol-17 β
and gonadotrophins.
Acta Endocr. 77, 625 (1974)
- 12) Hohlweg W., Junkmann K.
Die hormonal-nervöse Regulierung der
Funktion des Hypophysenvorderlappens.
Klin. Wschr. 11, 321 (1932)
- 13) Illig, R., Bambach M., Pluznik S., Zachmann M.,
Prader A.
Die Wirkung von synthetischem LH-RH
auf die Freisetzung von LH und FSH bei
Kindern und Jugendlichen.
Schweiz.Med.Wschr. 103, 840 (1973)

- 14) Illig, R.
Synthetic hypothalamic hormones.
Their usefulness in pediatrics.
Acta Endocr. (Kbh.) Suppl. 193, 174 (1975)
- 15) Illig, R.
Hypothalamic and pituitary function
in precocious and delayed puberty.
V. Intern. Congress of Endocrinology,
Hamburg, July 1976
- 16) Job, J.C., Garnier P.E., Chaussain J.L., Milhaud G.
Elevation of serum gonadotropins (LH and FSH)
after releasing hormone (LH-RH) injection
in normal children and in patients with
disorders of puberty.
J. Clin. Endocr. Metab. 35, 473 (1972)
- 17) Kaplan, S.
Maturation of feedback mechanismus.
V. Intern. Congress of Endocrinology,
Hamburg, July 1976
- 18) Kastin, A.J., Schally A.V., Schalch D.S., Korenman S.G.,
Miller M.C., Gual C., Perez-Pasten E.
Characterization of the hormonal responses
to luteinizing hormone-releasing hormone
(LH-RH) in prepubertal and adult subjects.
Pediat. Res. 6, 481, (1972)
- 19) Kelch, R.P., Clemens, L.E., Markovs M., Westhoff M.H.,
Hawkins D.W.
Metabolism and effects of synthetic gonado-
tropin-releasing hormone (GnRH) in children
and adults.
J. Clin. Endocr. Metab 40, 53 (1975)
- 20) Keller, L., Dahlen H.G., Friedrich E., Bohnet H.G.,
Richter R., Joel F.W., Schubring G., Klemm W.,
Staemmler H.-J., Wyss H.I., Schindler A.E.,
Schneider H.P.G.
Human pituitary gonadotropin index.
I. Standardized LRH test criteria for
evaluation of functional amenorrhea.
J. Clin. Endocr. Metab 40, 959, (1975)

- 21) Kley, H.K., Wiegelmann W., Nieschlag E., Solbach H.G., Zimmermann H., Krüskemper H.L.
LH, FSH and testosterone in plasma following LH-RH infusion: a combined test for pituitary and Leydig Cell function.
Acta Endocr. 75, 417 (1974)
- 22) Kunze, D., Murken J.D.
Diagnostik von Längenalter und Gewichtsalter mit neuen Somatogrammen.
Der Kinderarzt 12, (1974)
- 23) Kunze, D., Eimeren W.
Aktueller Stand der Akzeleration von Schulkindern in Bayern mit Demonstration eines neu erstellten Somatogramms.
Mschr. Kinderheilk. 123, 489 (1975)
- 24) Laron, Z., Dickerman T., Prager-Lewin R., Keret R., Halabe E.
Plasma LH and FSH response to LRH in boys with compensatory testicular hypertrophy.
J. Clin. Endocr. Metab 40, 997 (1975)
- 25) London, D.R., Butt W.R., Lynch S.S., Marshall J.C., Owusu S., Robinson W.R., Stephenson J.M.
Hormonal responses to intranasal luteinizing hormone releasing hormone.
J. Clin. Endocr. Metab 37, 829 (1973)
- 26) Meder, R., Dahlen H.G., Teller W.M.
Vergleich zwischen konstitutioneller Entwicklungsverzögerung und Wachstumshormonmangel im LH-RH-Test.
- 27) Mortimer, C.H., Besser G.M., Goldie D.J., Hook J., McNeilly A.S.
Asynchronous changes in circulating LH and FSH after the gonadotrophin releasing hormone.
Nature New Biology, 246, (1973)

- 28) Nakano, R., Washio M., Kotsuji F., Mizuno T., Tojo S.
Gonadotrophin response to synthetic
luteinizing hormone releasing factor (LRF)
in normal females and anovulatory patients.
Endocrinologie 62 (2), 175 (1973)
- 29) Raith, L.
Einführung in radioimmunologische Methoden
Frankfurt: Kern & Birner 1975
- 30) Rebar, R., Yen S.S.C., Vandenberg G., Naftolin F.,
Ehara Y., Engblom S., Ryan K.J., Rivier J.,
Amoss M., Guillemin R.
Gonadotropin responses to synthetic LRF:
Dose-response relationship in men.
J. Clin. Endocr. Metab 36, 10 (1973)
- 31) Roth, J.C., Grumbach M.M., Kaplan S.L.
Effect of synthetic luteinizing hormone-
releasing factor on serum testosterone and
gonadotropins in prepubertal, pbertal
and adult males.
J. Clin. Endocr. Metab 37, 680 (1973)
- 32) Schally, A.V., Nair R.M.G., Redding R.W., Arimura A.
Isolation of the luteinizing hormone and
follicle-stimulating hormone-releasing
hormone from porcine hypothalamus.
J. Biol. Chem. 246, 7230 (1971)
- 33) Schally, A.V., Arimura A., Kastin A.J., Matsuo H.,
Baba Y., Redding T.W., Nair R.M.G.,
Debeljuk, White W.F.
Gonadotrophin-releasing hormone: One poly-
peptide regulates secretion of luteinizing
and follicle-stimulating hormones.
Science 173, 1036 (1971)
- 34) Schally, A.V., Arimura A., Bowers C.Y., Kastin A.J.,
Sawano S., Redding T.W.
Hypothalamic neurohormones regulating
anterior pituitary function.
Recent Progr. Hormone Res. 24, 497 (1968)

- 35) Schwarzstein, L., de Laborde N.P., Aparicio N.J.,
Turner D., Mirkin A., Rodriguez A.,
Lhullier F., Rosner J.M.
Daily variations of FSH, LH and testosterone
response to intravenous luteinizing hormone-
releasing factor (LRF) in normal men.
J. Clin. Endocr. Metab 40, 313 (1975)
- 36) Solbach, H.G., Wiegelmann W., Kley H.K., Zimmermann H.,
Krüskemper H.L.
Die diagnostische Bedeutung des synthetischen
LH-RH (Luteinisierungshormon-Releasinghormon)
für die Überprüfung der gonadotropen Funktion
des Hypophysenvorderlappens.
Dtsch. med. Wschr. 98, 2114 (1973)
- 37) Souvatzoglou, A., Metzger I., Kullak W., Butenandt O.,
Henderkott U.
The functional significance of "Episodic"
LH Secretion.
Acta Endocr. 173, 42 (1973)
- 38) Souvatzoglou, A.
Vortrag vor der Endocrin. Gesellschaft
in Berlin am 1.3.73
Acta Endocr. suppl. (1973)
- 39) Suwa, S., Maesaka H., Matsui I.
Serum LH and FSH response to synthetic LH-RH
in normal infants, children and patients
with Turner's Syndrome.
Pediatrics 54, 470 (1974)
- 40) Tanner, J.M.
Wachstum und Reifung des Menschen.
Stuttgart: Thieme 1962
- 41) Thompson I.E., Arfania J., Taymor M.L.
Effects of estrogen and progesterone on
pituitary response to stimulation by
luteinizing hormone-releasing factor.
J. Clin. Endocr. Metab 37, 152 (1973)

42) Yen S.S.C., Rebar R., Vandenberg G., Judd H.

Hypothalamic amenorrhea and hypogonadotropinism: Responses to synthetic LRF.

J. Clin. Endocr. Metab 36, 811 (1973)

43) Zabransky, S.

Die klinische Bedeutung des Gonadotropin-Releasinghormon-Stimulationstestes für die Differenzierung von Gonadenfunktionsstörungen im Kindesalter.

Pädiat. Prax. 15, 631 (1975)

Herrn Professor Dr. med. O. Eutenandt möchte ich herzlich danken für die Überlassung des Themas, die zahlreichen Anregungen und die immer freundliche und geduldige Betreuung.

Mein Dank gilt auch den Ärzten, Schwestern und Medizin. Techn. Assistentinnen der Universitätskinderklinik München, insbesondere der ehemaligen Station VI und Fräulein Wohlfarth.

Die Arbeit wurde mit Unterstützung des SFB 51, C 10 durchgeführt.

Lebenslauf

Geboren wurde ich in München am 15.11.1950 als erstes Kind des Diplom Ingenieurs Norbert Hien und seiner Ehefrau Maria Hien, geb. Frommknecht. Im September 1958 verstarb meine Mutter an Leukämie.

1956 : Volksschulbeginn in München Obermenzing

1960 : Eintritt in das Neusprachliche Gymnasium der Engl.
Fräulein in Regensburg.

1965 : Sigena Gymnasium Nürnberg

67/68: durch Stipendium des American Field Service ein
Jahr in USA; US highschool diploma.

1969 : Abitur am Kurt Huber Gymnasium in Gräfelfing.

WS 69: Beginn des Medizinstudiums an der Ludwig-Max.-
Universität München.

Nach dem Physikum im WS 71/72 Aufnahme in die Studien-
stiftung des Deutschen Volkes.

Juni 75: Staatsexamen in Medizin, anschließend erfolgreiche
Teilnahme an den Prüfungen des ECFMG zur Erlangung des
US Standard Certificate.

Vom 1.10.75 bis 31.3.76 Ableistung der chirurgischen Me-
dizinalassistentenzeit am Krankenhaus Grafenau;

vom 1.4.76 bis 30.9.76 Ableistung der Medizinalassisten-
tenzeit für Innere Medizin an der Stiftsklinik Augustinum
in München.

Oktober 1976: Approbation als Ärztin

